

**AUS DEM FACHBEREICH MEDIZIN
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN**

**ZENTRUM DER INNEREN MEDIZIN
MEDIZINISCHE KLINIK III
(INFEKTILOGIE)**

**MYKOBAKTERIUM AVIUM INTRACELLULARE-ERKRANKUNGEN
UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE**

**INAUGURAL DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHS MEDIZIN DER
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN**

**VORGELEGT VON
CHRISTIANE KELLER
AUS FRANKFURT AM MAIN**

FRANKFURT AM MAIN 2003

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. H.-R. Brodt

Korreferent: Prof. Dr. V. Brade

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2004

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M.-L. Hansmann, Direktor des Senckenbergischen Instituts für Pathologie, für die Genehmigung zur Verwertung und die freundliche Bereitstellung der Obduktionsbefunde sowie

Herrn Prof. Dr. V. Brade, Direktor des Instituts für medizinische Mikrobiologie, für die Genehmigung zur Verwertung und die freundliche Bereitstellung der Befunde des Tuberkulose-Labors.

Außerdem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Brodt für die Vergabe des Themas sowie die geduldige Anleitung und wissenschaftliche Betreuung.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
2. PATIENTEN UND METHODE	11
2.1. PATIENTEN	11
2.2. SYMPTOME UND BEFUNDE	13
2.3. ERREGERSICHERUNG/MAI-IDENTIFIKATION	14
2.4. BEURTEILUNGSKRITERIEN (DIAGNOSE)	14
2.5. ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPIE	15
2.6. ANTIMYKOBAKTERIELLE PROPHYLAXE	16
2.7. ANTIRETROVIRALE THERAPIE	16
2.8. BEURTEILUNGSKRITERIEN (THERAPIEERFOLG)	17
3. ERGEBNISSE	18
3.1. EPIDEMIOLOGISCHE ERGEBNISSE	18
3.1.1. MYKOBAKTERIENSPEZIES	18
3.1.2. UNVOLLSTÄNDIGE PATIENTENDATEN	19
3.1.3. UNTERSUCHUNGSMATERIALIEN	19
3.1.4. GRAPHIK DER GESAMTJAHRESSTATISTIK	21
3.1.4.1. GESAMTJAHRESSTATISTIK 1 (1982 BIS 2002)	22
3.1.4.2. GESAMTJAHRESSTATISTIK 2 (1982 BIS 2002)	23
3.1.4.1. UND 3.1.4.2. GESAMTJAHRESSTATISTIK 1 UND 2 (1982 BIS 2002)	23
3.1.5. GESCHLECHT	25
3.1.6. INFektionsmodus	26
3.1.7. ALTER	27
3.1.8. HERKUNFTSREGION	28
3.1.9. DISSEMINIERTE MAI-ERKRANKUNG UND ZELLULÄRER IMMUNDEFEKT	29
3.1.10. ERSTMANIFESTATION	30
3.1.10.1 ERSTMANIFESTATIONEN (DER DISSEMINIERT AN MAI ERKRANKTEN PATIENTEN) GETRENNT NACH ZEITRÄUMEN	32
3.2. THERAPIE	34
3.2.1. MAI-THERAPIE (GESAMTKOLLEKTIV)	34
3.2.1.1. KOMBINATIONSTHERAPIE MIT UND OHNE MAKROLIDE	34
3.2.1.2. THERAPIEERFOLG BEI JEDER KOMBINATIONSTHERAPIE (BEZOGEN AUF DAS GESCHLECHT BZW. AUF DEN INFektionsmodus)	35
3.2.2.1. MAKROLID-KOMBINATIONSTHERAPIE	36

3.2.2.2. THERAPIEERFOLG BEI KOMBINATION MIT MAKROLIDEN (BEZOGEN AUF DAS GESCHLECHT BZW. DEN INFEKTIONSMODUS)	37
3.2.3. MAKROLID-KOMBINATIONSTHERAPIE	38
VORZEITIGES THERAPIEENDE	38
BEHANDLUNGSDAUER	39
3.2.4. THERAPIEERFOLG ALLE ZEITRÄUME (1982 – 2002)	40
3.2.4.1. THERAPIEERFOLG IM ZEITRAUM 2 (1987 – 1991)	41
3.2.4.2. THERAPIEERFOLG IM ZEITRAUM 3 (1992 – 1996)	42
3.2.4.3. THERAPIEERFOLG IM ZEITRAUM 4 (1997 – 2002)	43
3.2.5. OHNE ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPIE	44
3.2.6. OBDUKTIONSERGEBNISSE	44
3.2.7. ÜBERLEBENSZEITEN (GESAMT-AIDS-KOLLEKTIV)	46
3.2.8. ÜBERLEBENSZEITEN (AIDS-PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER MAI-ERKRANKUNG)	48
3.2.9. ÜBERLEBENSZEITEN BEZÜGLICH DER INFEKTIONSMODI	50
3.2.10. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE ÜBERLEBENSZEITEN	52
3.2.11. ÜBERLEBENSZEITEN DER AIDS-PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER MAI-ERKRANKUNG	53
(BEZOGEN AUF DAS ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPIESCHEMA: OHNE THERAPIE, OHNE MAKROLIDTHERAPIE, MIT MAKROLIDTHERAPIE)	53
3.2.12. VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEITEN DER MAI-PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER ERKRANKUNG (OHNE THERAPIE UND MIT MAKROLID-KOMBINATIONSTHERAPIE)	55
3.2.13. VERGLEICH DER ÜBERLEBENSZEITEN DER PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER MAI-ERKRANKUNG (KOMBINATIONSTHERAPIE MIT UND OHNE MAKROLIDE)	56
3.2.14. ÜBERLEBENSZEITEN DER AIDS-PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER MAI-ERKRANKUNG	57
(BEZOGEN AUF DIE ANTIRETROVIRALE THERAPIE: MIT UND OHNE HAARTHERAPIE)	57
3.3 AIDS-PATIENTEN MIT DISSEMINIERTER MAI-ERKRANKUNG IN DEN JAHREN 2000 BIS 2002	58
4. DISKUSSION	59
4.1. EPIDEMIOLOGIE	59
4.2. THERAPIE	63
4.2.1. THERAPIESTUDIENVERGLEICH (ANTIMYKOBAKTERIELL)	67
4.2.2. PRÄVALENZ VON MAI-INFESTIONEN IN HIV-THERAPIESTUDIEN UNTER VERSCHIEDENEN ANTIRETROVIRALEN THERAPIEREGIMEN	70
5. ZUSAMMENFASSUNG	74
SUMMARY	76
6. LITERATURVERZEICHNIS	78
7. LEBENS LAUF	91
8. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	93

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ADI	AIDS defining illness
AZT	Azidothymidin
CDC	Centers of disease control
DDC	Dideoxycytidin, Zalcitabin
DDI	Didanosin, Dideoxyinosin
D4T	Stavudin
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
HAART	high active antiretroviral therapy
HIV	Human immunodeficiency virus
MAI	Mykobakterium avium intracellulare
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis
PCP	Pneumocystis carinii Pneumonie
PCR	Polymerase chain reaction
PYF	person-years of follow up
WHO	world health organisation
3TC	Lamivudin

1. EINLEITUNG

Säurefeste Stäbchen, die nicht dem Typ *Mycobacterium tuberculosis* oder *Mycobacterium bovis* zugerechnet werden, werden in der Literatur als ubiquitär vorkommende Mykobakterien, als nichttuberkulöse Mykobakterien (im englischen Sprachgebrauch als „MOTT: mycobacteria other than tuberculosis“) oder als atypische Mykobakterien bezeichnet.

Buhler und Pollack [17] beschrieben schon 1953 als Charakteristika der atypischen Mykobakterien im Vergleich zu *M. tuberculosis*:

- differente kulturelle und biochemische Eigenschaften
- nur sehr seltenes Verursachen von tuberkuloseähnlichen Erkrankungen
- die Fähigkeit, in der unbelebten Umwelt überleben und sich vermehren zu können.

In späteren Arbeiten [4, 53, 144] wurde dann eine vergleichsweise höhere primäre Resistenz gegen Chemotherapeutika, insbesondere gegen die gebräuchlichsten Tuberkulostatika und auch eine Erkrankungsmöglichkeit bei Tieren (Tiervirulenz) festgestellt [123, 133] und bestätigt [85].

Problematisch bei der Diagnose manifester Erkrankungen ist die Tatsache, dass

- 1) eine große Anzahl nichttuberkulöser Mykobakterien bekannt, jedoch nur ein Teil davon für den Menschen pathogen ist und die Pathogenität je nach Spezies unterschiedlich ist,
- 2) der mikroskopische oder kulturelle Nachweis potentiell pathogener „atypischer“ Mykobakterien somit nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer manifesten mykobakterienbedingten Erkrankung ist (atypische Mykobakterien können kolonisieren, kontaminieren, infizieren oder auch eine manifeste disseminierte Erkrankung auslösen),
- 3) *M. avium* beispielsweise ein ubiquitär in Erdreich, Staub, Wasser und auch in Nahrungsmitteln wie z. B. Tabak vorkommender Keim ist [43, 58, 65, 70], der, mit Ausnahme bei HIV-infizierten Patienten, nur selten medizinisch relevante Infektionen verursacht,
- 4) eine Expositionsprophylaxe gegen diese ubiquitär vorkommenden Keime nicht möglich ist (als Reservoir kommen erkrankte Hühner, Vögel oder auch Schweine in Betracht [119]; eine Infektion des Menschen ist entweder durch direkten Kontakt mit kranken Tieren möglich oder durch kontaminierte Erde oder Wasser. Die Infektion breitet sich dann beispielsweise über eine Besiedelung des Gastrointestinal- oder des Respirationstraktes weiter aus [13, 98, 113, 119]).

Im Zeitalter vor AIDS war das Auftreten von Erkrankungen mit atypischen oder nicht-tuberkulösen Mykobakterien sehr selten, in den wenigen Fällen trat die Erkrankung damals meist in Verbindung mit bösartigen Erkrankungen, Immunsuppression oder chronischen Lungenerkrankungen auf [66].

Seit dem Auftreten der Erkrankung AIDS mit zunehmendem Immundefekt gewannen opportunistische Infektionen und hier eben auch die atypischen Mykobakterien zunehmend mehr an Bedeutung [45, 55, 58, 61, 64, 65, 88, 98]. Die höchste Erkrankungsrate wurde bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 50/ μ l festgestellt [26, 66].

Seit 1987 gilt die Erkrankung durch atypische Mykobakterien bei HIV-infizierten Patienten als AIDS-definierende Erkrankung (revidierte Definition des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) durch die Centers of Disease Control (CDC) [19]).

Als Risikofaktoren für die Erkrankung von HIV-infizierten Patienten durch atypische Mykobakterien wurde in Studien das Schwimmen im Hallenbad, Duschen [138], die Vorgeschichte einer Bronchoskopie, häufiger Verzehr von rohem oder nur teilgekochtem Fisch sowie die Behandlung mit GCSF (granulozytenstimulierender Faktor) herausgestellt [137], aber auch Quellwassertrinken, gastrointestinale Endoskopieuntersuchungen und frühere Pneumozystis carinii Pneumonie [138].

In anderen Studien wurde das Wasserverteilungssystem der Krankenhäuser als möglicher Übertragungsweg gesehen (aufgrund identischer Befunde bei der molekularen Subtypisierung) [130, 136]. Ebenso wurde auch in Bodenproben von Topfpflanzen der Patienten ein hoher Prozentsatz an *M. avium* und *M. intracellulare* gefunden [145].

Bei HIV-infizierten Patienten waren zwei Spezies der atypischen Mykobakterien besonders häufig und wurden meist zugleich nachgewiesen [65].

Es handelt sich hierbei um *Mykobakterium avium* und *Mykobakterium intracellulare*, die hier im weiteren als *Mykobakterium avium-intracellulare-Komplex* bzw. MAI bezeichnet werden (erstmalig überhaupt wurde eine Mischinfektion mit *Mykobakterium avium* und *intracellulare* von Feldman und Mitarbeitern 1943 nachgewiesen [50]).

Die beiden obengenannten Spezies sind neben anderen in diesem Komplex vorherrschend [59, 118] und in einer Häufigkeit von 95 % *M. avium* bei HIV-infizierten Patienten [65] sowie 40 % *M. intracellulare* bei nicht HIV-infizierten Patienten nachweisbar.

Infektionen mit anderen atypischen Mykobakterien wie *M. kansasii* oder *M. xenopi* sind bei HIV-infizierten Patienten deutlich seltener nachweisbar.

Pathogenetisch ist von Bedeutung, dass die Spezies MAI in Epithelzellen der Mukosa eindringen, diese durchwandern und dann Makrophagen infizieren und diese in ihrer Funktion hemmen kann [13, 113, 119].

Vor allem im fortgeschrittenen Stadium des Immundefektes muss bei den AIDS-Patienten mit einer disseminierten Form der Erkrankung durch MAI gerechnet werden. Die Inzidenz dieser disseminierten Erkrankung mit MAI stieg an auf bis zu 40 % aller HIV-positiver Patienten Ende der 80er/Anfang der 90er Jahre [98].

Anhand von Autopsien wurde eine disseminierte Erkrankung mit MAI in diesem Zeitraum sogar bei ca. 50 % der an AIDS verstorbenen Patienten nachgewiesen [86, 91, 139].

Grundsätzlich können bei einer disseminierten Erkrankung mit MAI alle Organe des Körpers betroffen sein [61, 66].

Die häufigsten Symptome dieser disseminierten Erkrankung sind Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen im Abdominalbereich, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Anämie und Diarrhoe [8, 9, 14, 25, 26, 49, 55, 58, 61, 69, 78, 79].

Aufgrund dieser doch erheblichen Krankheitserscheinungen, des zunehmenden Vorkommens dieser opportunistischen Infektion und der schlechten Prognose bei disseminierter Verlaufsform [67] wurde nach einer effektiven Therapie gesucht. Da die Spezies MAI gegen fast alle gängigen Tuberkulostatika resistent war [4], waren diese Bemühungen zunächst eingeschränkt erfolgreich.

Wie bei der Tuberkulose wurden Therapieversuche mit Schemata unterschiedlicher Antibiotikakombinationen unternommen. Erst nach dem Einführen einer Kombinationstherapie mit dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin (als Monotherapie auch hier häufige Resistenzentwicklung [23, 35]), konnte über vermehrte Therapieerfolge berichtet werden [8, 11, 23, 24, 29, 34, 36, 41, 42, 72, 78, 79, 81, 90, 115, 117, 122, 124, 127, 140, 141, 142]. Kombiniert wurde in der Regel mit dem Tuberkulostatikum Ethambutol [40].

Auch Kombinationstherapien mit Azithromycin [31, 46] und Rifabutin [31, 36] wurden in Therapiestudien analysiert; die Erfolge waren jedoch insgesamt weniger überzeugend. Die Therapie erforderte (ähnlich wie bei der Tuberkulose) eine Dauer von vielen Monaten bis Jahren.

Aufgrund der bis dato insgesamt immer noch unbefriedigenden Effektivität dieser Therapien wurden auch Möglichkeiten der Primärprophylaxe untersucht, v.a. mit Rifabutin [36, 39, 100]. In den USA ist dies auch heute noch gängige und offiziell empfohlene Praxis bei HIV-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l [57, 101]; von manchen Autoren wird diese Prophylaxe auch erst bei Patienten mit weniger als 75 [5, 10, 94, 104] bzw. weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l [21, 125] empfohlen. Auch Prophylaxe-Regime mit Clarithromycin [72, 105] und Azithromycin [60, 133] sowie verschiedenen Kombinationen wurden untersucht [39] und haben sich als wirksam erwiesen.

Problematisch an diesen Prophylaxen waren und sind unter anderem die Wechselwirkungen der antimykobakteriellen Medikamente [84] mit den antiretroviralen Substanzen [12, 18, 49, 108, 110, 120, 132].

Zusammenfassend konnte im Verlauf der letzten 20 Jahre durch zahlreiche Studien das Wissen um die Bedeutung, das Auftreten und die Behandlung atypischer Mykobakteriosen bei HIV-Infektion und AIDS deutlich verbessert werden. Aufgrund von epidemiologischen, Therapie- und Prophylaxestudien wurden international unterschiedliche Konzepte zum Management bzw. zur Vermeidung solcher Erkrankungen entwickelt. Wenig Berücksichtigung fand jedoch dabei die „reale Welt“ der Erkrankung, weil einerseits

- die Folgen der Langzeittherapie
- die Folgen der Langzeitprophylaxe
- das Zusammenspiel der MAI-Therapie mit der antiretroviralen Therapie
- die epidemiologischen Veränderungen von disseminierten MAI-Erkrankungen unter HAART
- die disseminierten MAI-Erkrankungen bei besonderen Kollektiven wie i.v. Drogenabhängigen

kaum oder nicht im Verlauf untersucht wurden.

So werden Prophylaxeempfehlungen erheblich neben ihrer Wirksamkeit von der Inzidenz und der Therapierbarkeit einer Erkrankung, von den Nebenwirkungen und Interaktionen der Prophylaxe, von der Selektionsmöglichkeit der Patienten und der Letalität der Erkrankung bestimmt. Aufgrund hier fehlender valider Daten sind deshalb auch die Therapie- und Prophylaxeregime zur disseminierten MAI-Erkrankung weltweit sehr unterschiedlich und werden zum Teil auch weiterhin kontrovers diskutiert.

Mit der vorliegenden Arbeit soll nun dazu beigetragen werden, die Voraussetzungen für Therapie und Prophylaxe unter Beurteilung der innerhalb von 20 Jahren sich stetig ändernden klinischen Bedingungen zu untersuchen. Insbesondere soll diese Arbeit dazu dienen

- **die Prävalenz der disseminierten MAI-Erkrankung**
- **das klinische Bild der disseminierten MAI-Erkrankung**
- **die Auswirkungen der antiretroviralen Therapie und**
- **der antimykobakteriellen Therapie**

anhand eines auch im internationalen Vergleich sehr großen und repräsentativen Patientenkollektives im Verlauf bis heute zu untersuchen und mit den Ergebnissen anderer Gruppen zu vergleichen.

2. PATIENTEN UND METHODE

2.1. Patienten

Untersucht wurden retrospektiv und seit 1992 studienbegleitend alle Krankengeschichten von HIV-infizierten Patienten aus der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis einschließlich 31.12.2002, bei denen atypische Mykobakterien aus Körpermaterial isoliert worden waren.

Als Grundlage für die Arbeit dienten die systematischen Erhebungen aus den Krankenblättern der ambulant und stationär behandelten Patienten der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main. Ebenso berücksichtigt wurden auch Krankengeschichten von Patienten, die zeitweise in anderen Kliniken behandelt worden waren und deren Befunde der Universitätsklinik Frankfurt am Main zugingen.

Die Sektionsprotokolle verstorbener Patienten wurden auf mögliche atypische mykobakterielle Infektionen hin aufgearbeitet.

Außerdem wurden die Ergebnisse des Tuberkulose-Labors im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main nach positiven Kulturbefunden HIV-infizierter Patienten ausgewertet.

Als sicherer Nachweis der HIV-Infektion wurde der positive HIV-Antikörpernachweis mit nachfolgendem positivem Bestätigungstest im ELISA- und Western Blot-Test gewertet .

Die klinische Einteilung der Patienten in die Stadien der HIV-Infektion erfolgte nach der CDC/WHO Klassifikation von 1993 [20]. Patienten aus vorangehenden Jahren wurden reklassifiziert.

Diese Klassifikation unterscheidet:

1. 3 klinische Kategorien A - C,

wobei Kategorie A Patienten mit akuter HIV-Infektion und mit persistierender generalisierter Lymphadenopathie einschließt,

Kategorie B Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen sowie Zeichen des gestörten zellulären Immunsystems umfasst und

Kategorie C Patienten, die bereits an einer AIDS definierenden Erkrankung leiden, erfasst.

Weiter werden

2. Laborkategorien unterschieden, die die Zahl der CD4-Lymphozyten berücksichtigen.

Die Kategorie 1 enthält Patienten mit mehr als 500 CD4-Lymphozyten,

Kategorie 2 Patienten mit CD4-Lymphozyten zwischen 200 und 500 und

Kategorie 3 Patienten mit weniger als 200 CD4-Lymphozyten.

In der Stadieneinteilung werden

die Kategorien 1A, 2A, 1B zum **Stadium I** subsummiert,

die Kategorien 3A, 2B, 3B zum **Stadium II** und

die Kategorien 1C, 2C und 3C zum **Stadium III**, das dem Vollbild AIDS entspricht.

Die Erkrankungen mit atypischen Mykobakterien wie auch die disseminierte Infektion mit Mykobakterium avium intracellulare Komplex zählen zu den AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen.

An biographischen Daten wurden folgende Parameter erfasst:

1. Geburtsdatum und Alter (zum Zeitpunkt der Kolonisation oder der Erkrankung durch atypische Mykobakterien)
2. Geschlecht
3. Der Infektionsmodus für eine HIV-Infektion wie:
 - a) homosexuelle Kontakte oder
 - b) intravenöser Drogenabusus oder
 - c) heterosexuelle Kontakte oder
 - d) Zustand nach Transfusion von Blut oder –produkten.

Patienten aus Endemiegebieten wurden bei zu geringer Anzahl und dem oft unklaren Infektionsmodus unter dem Infektionsmodus „andere“ zusammengefasst.

4. Herkunftsregion. Hierbei wurden aus epidemiologischen Gesichtspunkten die Herkunftsländer der Patienten wie folgt zusammengefasst:
 - a. Deutschland
 - b. Westeuropa
 - c. Osteuropa
 - d. Südeuropa (Mittelmeerländer)
 - e. USA
 - f. Entwicklungsländer (Endemiegebiete: Afrika, Mittel- und Südamerika, Südostasien, Teile Osteuropas).

5. Zeitpunkt und Art der Erstmanifestation von AIDS.

Diese epidemiologischen Daten wurden mit denen von AIDS-Patienten verglichen, die in dem Beobachtungszeitraum von 1982-2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main aufgrund ihrer HIV-Infektion therapiert wurden, bei denen aber keine atypische mykobakterielle Infektion bestand.

Das Schema entspricht der bisherigen einheitlichen Dokumentation aller in der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelten HIV-infizierten Patienten durch den Schwerpunkt Infektiologie, so dass vergleichbare Bezugsgrößen bestanden.

2.2. Symptome und Befunde

Außer den o.g. epidemiologischen Daten wurden folgende Allgemein- und Organsymptome dokumentiert, die für eine Erkrankung mit atypischen Mykobakterien sprechen (bei weitgehendem Ausschluss anderer Erkrankungen, die sie verursachen könnten):

1. Fieber (Temperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$)
2. Diarrhoe ($> 3/\text{Tag}$)
3. Gewichtsverlust (Wasting) ($>10\%$ des Körpergewichtes)
4. Anämie
5. Hepato-/Splenomegalie (nach palpatorischen, sonographischen oder radiologischen (computertomographischen) Kriterien)
6. Lymphknotenvergrößerungen (nach palpatorischen, sonographischen oder radiologischen (computertomographischen) Kriterien).

Zudem wurde das Datum des ersten Nachweises von atypischen Mykobakterien und das Material, aus dem der Nachweis gelungen war, erfasst. Aufgrund der mikrobiologischen Ergebnisse wurde gemeinsam mit den klinischen Daten der Kolonisations-, Infektions- und gegebenenfalls der Erkrankungszeitpunkt bestimmt.

Alle wesentlichen Begleiterkrankungen wurden dokumentiert.

2.3. Erregersicherung/MAI-Identifikation

Von Beginn an wurden bei allen Patienten, die regelmäßige Temperaturen $> 38,5^{\circ}\text{C}$ aufwiesen, Blutkulturen entnommen und auch hinsichtlich Mykobakterien untersucht.

Bei pulmonalen Symptomen (Husten, Auswurf, Auskultations- bzw. radiologischer Befund) wurde fakultativ außerdem Sputum (provokiertes Sputum) bzw. Bronchialsekret oder BAL- (bronchioalveoläre Lavage) Flüssigkeit mikroskopisch und kulturell untersucht.

Bei Diarrhoen wurden Stuhlproben untersucht; an weiteren nicht sterilen Körpermaterialien wurden auch Urinproben und Magensaft auf den Nachweis von Mykobakterien sowohl mikroskopisch als auch kulturell untersucht.

Zusätzlich wurden je nach Symptomatik weitere primär sterile Körpermaterialien wie Knochenmark (das Aspirat wurde kulturell auf Mykobakteriennachweis und der Stanzzyylinder histologisch auf das Vorliegen einer typischen mykobakteriellen Histiozytose untersucht), Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszites, Biopstatmaterial von Lymphknoten oder Leber bzw. Dünndarm entnommen und wie oben angegeben jeweils regelmäßig auf Mykobakterien (auch bei Vorliegen anderer Erkrankungen) untersucht.

Zur post-mortem-Sicherung der Infektion mit atypischen Mykobakterien wurden zusätzlich bei der Sektion aus folgenden Organen routinemäßig Gewebeprobe mikroskopisch und kulturell untersucht: Leber, Milz, Lymphknoten; außerdem aus allen morphologisch auffallend veränderten Organen.

Alle vorgenannten Proben wurden mikroskopisch auf säurefeste Stäbchen mittels Fluoreszenzfärbung mit Auramin oder Ziehl-Neelsen-Färbung untersucht und anschließend über 8 Wochen kultiviert/angezüchtet mittels BACTEC 460 TB, Becton- Dickinson-Verfahren.

Der positive Nachweis gelang in Abhängigkeit von der Keimzahl nach 5-50 Tagen.

Zur Identifizierung der Spezies wurden zum einen die biochemischen Eigenschaften und die Reaktion in der Kultur verwendet, zum anderen wurde seit 1992 zunehmend auch der molekularbiologische Nachweis mittels Gensonden durchgeführt.

2.4. Beurteilungskriterien (Diagnose)

Zur Diagnose einer **Infektion** mit atypischen Mykobakterien wurde der mindestens einmalige Nachweis aus primär sterilem Körpermaterial gefordert, zur Diagnose der disseminierten **Erkrankung** mit Mykobakterium avium intracellulare Komplex der mindestens einmalige Nachweis aus primär sterilem Körpermaterial sowie Bestehen von mindestens zwei der oben angegebenen Symptome/Befunde nach Ausschluss anderer verursachender Erkrankungen (wie z.B. Lymphomerkkrankung oder Tuberkulose).

Der einmalige Nachweis von atypischen Mykobakterien aus unsterilem Körpermaterial wurde als Kolonisation oder Kontamination (wenn kein Symptom als Hinweis für eine hierdurch verursachte Erkrankung vorlag) gewertet.

2.5. Antimykobakterielle Therapie

Bei allen verwendeten Medikamenten wurden die Dosierungen und die Verabreichungsdauer registriert, außerdem sämtliche Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Medikamente führten. Wegen gleichzeitig bestehender Grunderkrankungen und deren Behandlung wurde oft bei auftretenden Nebenwirkungen oder Interaktionen das Therapiekonzept individuell angepasst.

Folgende Kombinationsbehandlungen wurden unterschieden:

1. ohne Clarithromycin (mindestens 30 Tage)

Vor der Zulassung von Clarithromycin (1991/1992) wurde eine Kombinationsbehandlung ähnlich der der Tuberkulose angewandt:

- a) Rifampicin (Tuberkulostatikum) 1 x 600 mg/d oder Rifabutin 150-300 mg/d per os und
- b) Ethambutol (Tuberkulostatikum) 1 x 25 mg/kgKG/d per os kombiniert mit
- c) Clofazimin (Lepratherapeutikum) 1 x 200 mg/d per os

sowie je nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen und Grunderkrankung

- d) Isoniazid (Tuberkulostatikum) 1 x 5 mg/kgKG/d per os,
Streptomycin (Tuberkulostatikum) 1 g alle 1-2 Tage i.v. bis zu einer Gesamtdosis von 50 g,
Pyrazinamid (Tuberkulostatikum) 1,5 bis 2,5 g /d per os gewichtsadaptiert und/oder
Prothionamid (Tuberkulostatikum) 1 x 0,75 g/d per os.

2. mit Clarithromycin (mindestens 30 Tage)

Zunächst wurde täglich mit

- a) Clarithromycin (Makrolid-Antibiotikum) 2 x 500 mg per os und
- b) Ethambutol (Tuberkulostatikum) 1 x 20 mg/kgKG per os begonnen.

Je nach Symptomatik wurde

- c) Rifabutin (Tuberkulostatikum) 1 x 300 mg per os oder
Ciprofloxacin (Gyrasemmer) 2 x 750 mg per os oder
Ofloxacin (Gyrasemmer) 2 x 200 mg per os oder
Levofloxacin (Gyrasemmer) 1 x 500 mg per os oder
Amikacin (Tuberkulostatikum) 2 x 7,5 mg/kgKG i.v. ergänzt.

Bei ausbleibender Besserung wurde die Clarithromycin-Dosis auf 2 x 1000 mg erhöht. Als vergleichbares Alternativpräparat zum Clarithromycin wurde noch Azithromycin (Makrolid-Antibiotikum) 1200 mg/d eingesetzt (im weiteren als Makrolidtherapie zusammengefasst).

Die Patienten hatten entweder das erste oder das zweite der oben dargestellten Schemata erhalten oder erhielten keine antimykobakterielle Therapie.

2.6. Antimykobakterielle Prophylaxe

Die, seit der Einführung von Rifabutin vor allem in den USA empfohlene, Primärprophylaxe einer disseminierten MAI-Erkrankung bei HIV-infizierten Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l -respektive weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l- wurde zu keinem Zeitpunkt bei den untersuchten Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main durchgeführt. Auch eine Sekundärprophylaxe mit antimykobakteriell wirksamen Medikamenten wurde nicht angewandt.

2.7. Antiretrovirale Therapie

Eine antiretrovirale Therapie stand für die untersuchten Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main mit Einführung der ersten wirksamen Substanz AZT seit 1987 zur Verfügung. Aufgrund der im Verlauf neuentwickelten und zusätzlich eingesetzten antiretroviralen Medikamente, ließen sich die Patienten sinnvollerweise in 4 Gruppen einteilen:

1. Ohne antiretrovirale Therapie (1982 – 1986)
2. AZT-Monotherapie (1987 – 1991)
Seit 1987 wurde das Medikament breit eingesetzt. Als Dosierung wurden in der Regel 2 x 250 mg oder 3 x 200 mg/d per os angewandt.
3. Zweifach Kombinationstherapie (1992 – 1996)
Seit 1992 wurde die antiretrovirale Kombinationsbehandlung mit 2 Nukleosidanaloga durchgeführt. In der Regel erfolgte bei Gabe von AZT eine Kombination mit
 - a) DDC (Zalcitabin) 3 x 0,75 mg/d per os oder mit
 - b) 3TC (Lamivudin) 2 x 150 mg/d per os.

Bei AZT-Unverträglichkeit wurde stattdessen

- a) DDI (Didanosin) 2 x 200 mg/d per os mit 3TC (s.o.) oder
- b) D4T (Stavudin) 2 x 40 mg/d per os mit 3TC (s.o.) eingesetzt.

Abhängig von der Verträglichkeit bzw. den Nebenwirkungen wurde auch hier das Therapieschema individuell angepasst.

4. HAART (1997 – 2002) („highly active antiretroviral therapy“)

Damit gemeint ist eine antiretrovirale Therapie mit einem Kombinationsschema unter Einschluss von Proteinaseinhibitoren und später auch von nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) sowie nukleotidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

Zwischen 1997 und 2002 wurde HAART in Frankfurt am Main in der Regel als 3fach- (bei Resistenzen bis 5fach-) Therapie durchgeführt. Neben den vorstehenden Nukleosidanaloga kamen folgende Substanzen zum Einsatz:

1. Saquinavir (SQV) 3 x 600 mg/d per os oder
2. Indinavir (IDV) 3 x 800 mg/d per os oder
3. Ritonavir (RTV) einschleichend mit 2 x 300 mg/d per os beginnen oder
4. Nelfinavir (NFV) 3 x 750 mg/d per os oder
5. Amprenavir (APV) 2 x 1200 mg/d per os außerdem
6. Nevirapin anfangs 1 x 200 mg/d später 2 x 200 mg/d oder
7. Efavirenz 1 x 600 mg/d oder
8. Abacavir 2 x 300 mg/d oder
9. Tenofovir 1 x 245 mg/d.

2.8. Beurteilungskriterien (Therapieerfolg)

Als bakteriologischer Erfolg wurde gewertet:

Sterilisierung der Blutkulturen

für mindestens 12 Wochen (monatliche Blutkultur negativ) nach Beginn der Behandlung. Ebenso wurde ein negatives Sektionsergebnis (bei vorangehend positiven Blutkulturen) als bakteriologischer Erfolg gewertet.

Der Therapieerfolg der Patienten wurde anhand der Therapiedauer in Gruppen (kürzer als 30 Tage, zwischen 30 und 90 Tagen und länger als 90 Tage) untersucht und beurteilt.

3. ERGEBNISSE

3.1.EPIDEMIOLOGISCHE ERGEBNISSE

3.1.1. MYKOBAKTERIENSPEZIES

Im Beobachtungszeitraum von 1982 bis zum 31.12.2002 wurde an der Universitätsklinik Frankfurt am Main bei insgesamt 2673 Patienten die Diagnose einer AIDS-Erkrankung (nach der Klassifikation der CDC/WHO von 1993) gestellt.

Die Gesamtzahl der HIV-positiven Patienten, die in der Johann-Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main behandelt wurden, belief sich auf 6903 Patienten im Untersuchungszeitraum.

Ein Nachweis atypischer Mykobakterien aus allen Körpersekreten gelang in diesem Zeitraum bei 470 (17,6 %) dieser Patienten.

Insgesamt wurden die folgenden Spezies isoliert:

Mykobakterienspezies	Anzahl (Proben)	
	n	%
Mykobakterium kansasii	78	2,9
Mykobakterium xenopi	246	9,1
Mykobakterium fortuitum	27	1,0
Mykobakterium cheloni	2	0,1
Mykobakterium gordonae	43	1,6
Mykobakterium celatum	14	0,5
Mykobakterium avium intracellulare Komplex (MAI)	1356	50,1
„uvM“**	939	34,7
Gesamt	2705	100

*Die Gruppe „uvM“ bezeichnete allgemein ubiquitär vorkommende Mykobakterien, entweder war eine weitere Differenzierung nicht möglich, z.B. aufgrund der geringen Koloniezahlnzahl, oder es war bei den Patienten bereits eine massive disseminierte Mykobakterienerkrankung bekannt mit einer schon bekannten Spezies.

Tabelle 1: Anzahl der positiven Nachweise von atypischen Mykobakterien bei HIV-positiven Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002.

Im Beobachtungszeitraum von 1982 bis zum 31.12.2002 konnten am Hygieneinstitut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main in 2705 Proben bei 6903 HIV-positiven

Patienten atypische Mykobakterien nachgewiesen werden bei einer Gesamtanzahl von 9206 Proben.

Weit überwiegend wurde MAI in 1356 (50,1 %) Proben nachgewiesen, am zweithäufigsten wurde *M. xenopi* isoliert (siehe Tabelle 1 oben).

7 Patienten hatten eine Doppelinfektion mit MAI und *M. xenopi* oder *M. fortuitum* oder *M. gordonae* oder *M. kansasii*.

Von den obengenannten Patienten mit positivem Nachweis von atypischen Mykobakterien wurden im weiteren allein die Patienten mit positivem Nachweis von *Mykobakterium avium* intracelluläre Komplex bzw. auch die mit einer Mischinfektion bzw. disseminierten Erkrankung mit MAI untersucht.

Wurde bei einem Patienten zunächst MAI identifiziert und in weiteren Proben der positive Nachweis mit „uvM“ bezeichnet, so wurden diese ebenfalls als nicht weiter differenzierte MAI-Spezies gewertet (MAIKomplex wurde im weiteren als MAI bezeichnet).

3.1.2. Unvollständige Patientendaten

Bei 13 von 351 Patienten mit positivem Kulturergebnis war es aufgrund fehlender Krankenakten nicht möglich, eine vollständige Auswertung durchzuführen. Diese Patienten gingen in die Zusammenstellung der Ergebnisse nur mit den Daten ein, die aus den Aufzeichnungen des Hygienelabors bzw. aus der Gesamtstatistik der AIDS-Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main zu entnehmen waren.

3.1.3. Untersuchungsmaterialien

Durchschnitt	Material/Proben	Range
11,9	Blutkulturen	(1 - 67)
9,9	Sputumproben	(1 - 62)
3,9	Stuhlproben	(1 - 22)
2,7	Urinproben	(1 - 15)
1,7	Knochenmarksuntersuchungen	(1 - 6)
1,2	Lymphknotenbiopsien	(1 - 4)
1,3	Leberbiopsien	(1 - 4)
1,1	Milzbiopsien	(1 - 3)
1,2	Darmbiopsien	(1 - 4)
1,6	Liquoruntersuchungen	(1 - 8)
1,1	Lungenbiopsien	(1 - 2)

Tabelle 2: Durchschnittliche Anzahl sowie Range verschiedener Körpermaterialien, die bei AIDS-Patienten mit MAI-Infektion untersucht wurden (Universitätsklinik Frankfurt am Main 1982 bis 2002).

Pro Patient mit nachgewiesener MAI-Infektion (n =286 Patienten) wurden im Durchschnitt die in Tabelle 2 genannten Proben entnommen. Am weitaus häufigsten wurden Blutkulturen und Sputumproben untersucht (siehe Tabelle 2 oben).

Bei HIV-positiven Patienten mit Fieberschüben, Gewichtsabnahme, Diarrhoen, Anämie oder pulmonalen Symptomen unklarer Ursache wurden Körpermaterialien (sowohl primär sterile wie auch primär unsterile) untersucht: Am häufigsten wurden Sputumproben (3594 bzw. 39,0 %) und Blutkulturen (3254 bzw. 35,3 %) entnommen und untersucht. Stuhl- oder Urinproben wurden weitaus seltener eingesandt, Biopsien von Milz oder Leber erfolgten meist erst mittels einer Sektion (siehe Tabelle 3 unten).

Material	Anzahl	
	n	%
Sputum	3594	39,0
Stuhl	805	8,7
Urin	549	6,0
Blutkultur	3254	35,3
Knochenmark	272	3,0
Lymphknoten	185	2,0
Liquor	144	1,6
Leberbiopsie	148	1,6
Milzbiopsie	90	1,0
Darmbiopsie	77	0,8
Lungenbiopsie	88	1,0
Gesamt	9206	100,0

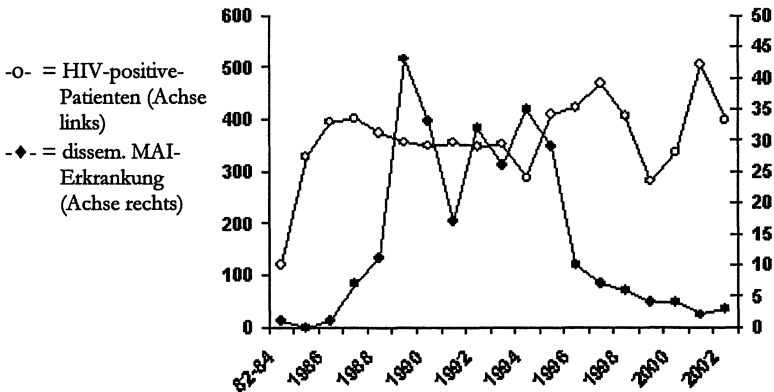
Tabelle 3: Gesamtanzahl der eingesendeten Körpermaterialien der HIV-positiven Patienten mit Nachweis atypischer Mykobakterien an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Von den eingesendeten Materialien wurden positive Nachweise bezüglich MAI v.a. in Blutkulturen (25,6 % mikroskopischer und 29,7 % kultureller Nachweis) erbracht, am zweithäufigsten wurde mikroskopisch der positive Nachweis in Stuhlproben erbracht (6,3 %) und kulturell in Sputumproben (12,2 %) (siehe Tabelle 4 unten).

Material	MAI-Erkrankung (mikroskopischer Nachweis)		MAI-Erkrankung (kultureller Nachweis)		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Sputum	81	3,0	328	12,2	409	15,2
Stuhl	168	6,3	111	4,1	279	10,4
Urin	8	0,3	40	1,5	48	1,8
Blut	686	25,6	797	29,7	1483	55,3
Knochenmark	66	2,5	49	1,8	115	4,3
Lymphknoten	62	2,3	64	2,4	126	4,7
Leber	40	1,5	38	1,4	78	2,9
Milz	37	1,4	34	1,3	71	2,7
Darm	27	1,0	2	0,1	29	1,1
Liquor	5	0,2	21	0,8	26	1,0
Lunge	5	0,2	14	0,5	19	0,7
Gesamt	1185	44,2	1498	55,8	2683	100,0

Tabelle 4: Verteilung der positiven Nachweise mit MAI auf die untersuchten Materialien bei AIDS-Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

3.1.4. Graphik der Gesamtjahresstatistik



Graphik 1: Gesamtjahresstatistik der HIV-positiven Patienten sowie der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung an der Universitätsklinik Frankfurt am Main 1982 bis 2002.

Ein rasanter Anstieg der disseminierten MAI-Erkrankungen unter den AIDS-Patienten war 1989 zu verzeichnen, ein fast ebenso rapider Abfall war seit 1996 feststellbar (siehe Graphik 1 oben).

3.1.4.1. Gesamtjahresstatistik 1 (1982 bis 2002)

Jahr	HIV * n	AIDS n	Atypische Mykobakterien		MAI- Nachweis (Gesamt)		MAI-NW (aus prim. steril. Material)	
			n	%	n	%	n	%
82-84	119	17	1	5,9	1	5,9	1	5,9
1985	329	38	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1986	395	64	2	3,1	2	3,1	1	1,6
1987	402	124	23	18,5	12	9,7	7	5,6
1988	374	151	42	27,8	21	13,9	12	7,9
1989	357	214	72	33,6	51	23,8	48	22,4
1990	350	166	65	39,2	42	25,3	36	21,7
1991	356	207	42	20,3	24	11,6	17	8,2
1992	347	204	60	29,4	47	23,0	34	16,7
1993	353	223	37	16,6	28	12,6	27	12,1
1994	288	222	51	23,0	44	19,8	38	17,1
1995	410	219	32	14,6	29	13,2	29	13,2
1996	424	161	15	9,3	11	6,8	10	6,2
1997	469	119	8	6,7	7	5,9	7	5,9
1998	408	120	7	5,8	6	5,0	6	5,0
1999	281	115	4	3,5	4	3,5	4	3,5
2000	337	111	4	3,6	4	3,6	4	3,6
2001	505	117	2	1,7	2	1,7	2	1,7
2002	399	81	3	3,7	3	3,7	3	3,7
Summe	6903	2673	470	17,6	338	12,6	286	10,7

*Die HIV-Patientenzahl entspricht den Patienten-Neuvorstellungen in diesem Jahr

Tabelle 5a): Gesamttabelle (Jahresstatistik) der HIV-positiven Patienten sowie der AIDS-Patienten mit Nachweis von atypischen Mykobakterien und MAI (Gesamtnachweis und Nachweis aus primär sterilem Material) in der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

3.1.4.2. Gesamtjahresstatistik 2 (1982 bis 2002)

Jahr	HIV * n	AIDS n	dissem. MAI- Erkrankung (Nachweis+ Symptome)		dissem. MAI- Erkrankung +Therapie		dissem. MAI- Erkrankung +Therapie +HIV-Therapie	
			n	%	n	%	n	%
82-84	119	17	1	5,9	0	0,0	0	0,0
1985	329	38	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1986	395	64	1	1,6	0	0,0	0	0,0
1987	402	124	7	5,6	0	0,0	0	0,0
1988	374	151	11	7,3	1	0,7	1	0,7
1989	357	214	43	20,1	14	6,5	10	4,7
1990	350	166	33	19,9	15	9,0	12	7,2
1991	356	207	17	8,2	11	5,3	7	3,4
1992	347	204	32	15,7	10	4,9	7	3,4
1993	353	223	26	11,7	14	6,3	6	2,7
1994	288	222	35	15,8	22	9,9	19	8,6
1995	410	219	29	13,2	19	8,7	18	8,2
1996	424	161	10	6,2	10	6,2	10	6,2
1997	469	119	7	5,9	3	2,5	3	2,5
1998	408	120	6	5,0	6	4,2	4	3,3
1999	281	115	4	3,5	4	4,3	5	4,3
2000	337	111	4	3,6	3	2,7	3	2,7
2001	505	117	2	1,7	2	0,9	1	0,9
2002	399	81	3	3,7	3	4,9	1	1,2
Summe	6903	2673	271	10,1	137	5,1	107	4,0

* Die HIV-Patientenzahl entspricht den Patienten-Neuvorstellungen in diesem Jahr

Tabelle 5b): Gesamtabelle (Jahresstatistik) der HIV-positiven Patienten sowie der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, Anzahl der an MAI erkrankten Patienten mit Therapie sowie auch derer mit zusätzlicher antiretroviraler Therapie in der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

3.1.4.1. und 3.1.4.2. Gesamtjahresstatistik 1 und 2 (1982 bis 2002)

Der erste AIDS-Patient, bei dem eine disseminierte Erkrankung mit atypischen Mykobakterien (mit MAI) festgestellt wurde, wurde 1982 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt.

Mit der Zunahme der Zahl HIV-positiver und auch der AIDS-Patienten wurde auch eine Zunahme der Infektionen (und der disseminierten Erkrankungen) durch atypische Mykobakterien und vor allem durch MAI beobachtet.

Im Zeitraum 1 = 1982-1986 (ohne antiretrovirale Therapie) erfolgte die Diagnose der disseminierten MAI-Erkrankung erst anhand der Sektionsergebnisse, d.h. dass die Patienten bei der Diagnosestellung bereits verstorben waren.

In den Jahren von 1982 bis 1986 war sowohl die Gesamtanzahl der AIDS-Patienten, die Anzahl der Patienten mit atypischen Mykobakterien, die Zahl der Patienten mit MAI-Nachweis und auch die Zahl der Patienten mit disseminierter Erkrankung an MAI wesentlich niedriger als in den folgenden Zeiträumen. Die Anzahl der Patienten war so gering, dass keine statistische Aussage gemacht werden konnte. Eine Therapie der disseminierten MAI-Erkrankung und auch der HIV-Infektion stand innerhalb dieses Zeitraumes (Zeitraum 1) nicht zur Verfügung. Die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung war im Zeitraum 1 1,6 % oder 1,1/100 PYF („events per 100 person-years of followup“).

Im Zeitraum 2 = 1987-1991 stieg sowohl die Anzahl der HIV-infizierten Patienten wie auch die der AIDS-Patienten deutlich an, ebenso stieg die Zahl der Patienten mit Nachweis von atypischen Mykobakterien wie auch die Zahl der disseminiert an MAI erkrankten Patienten (111 Patienten entsprechend 12,9 % der AIDS-Patienten) an. Von den Patienten mit nachgewiesener disseminierter MAI-Erkrankung wurde nur ein kleiner Bruchteil (41 von 111 Patienten, also 36,9 %) antimykobakteriell therapiert, ein noch geringerer Teil der Patienten erhielt zusätzlich noch eine antiretrovirale Therapie mit Azidothymidin (AZT) als Monotherapie (30 von 111 Patienten, also 27,0 %).

Die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung stieg im Zeitraum 2 auf 13,0 % oder 7,6/100 PYF an.

Im Zeitraum 3 = 1992 bis 1996 (mit antiretroviraler Kombinationstherapie) stieg die Anzahl der AIDS-Patienten um insgesamt weitere 167 Patienten (19,4 %) an, ebenso stieg auch die Zahl der Patienten mit Nachweis von atypischen Mykobakterien sowie disseminierter MAI-Erkrankung an. Von insgesamt 132 disseminiert an MAI erkrankten Patienten (entsprechend 12,8 % der AIDS-Patienten) wurden 75 Patienten (56,8 %) mit antimykobakteriellen Medikamenten therapiert, noch immerhin 60 Patienten (45,5 %) erhielten zusätzlich eine antiretrovirale Therapie als Mono- oder Kombinationstherapie.

Im Zeitraum 3 betrug die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung weiter 12,8 % oder 4,2/100 PYF.

In den Jahren 1997 bis 2002 (Zeitraum 4 mit HAARTherapie) war auffälligerweise die Anzahl der HIV-positiven Patienten angestiegen, wobei jedoch die Zahl der AIDS-Patienten sehr deutlich abfiel: Von 56,5 % AIDS-Patienten bezogen auf die Anzahl der HIV-positiven Patienten im Zeitraum 3 auf 27,6 % AIDS-Patienten bezogen auf die Anzahl der HIV-positiven Patienten im Zeitraum 4 (siehe Tabelle 5a und 5b oben)!

Auch die Anzahl der Patienten mit Nachweis von atypischen Mykobakterien sowie MAI-Nachweis und disseminierter MAI-Erkrankung ging deutlich zurück: Von 12,8 % der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung im Zeitraum 3 auf 3,9 % im Zeitraum 4.

Von den 26 Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung im Zeitraum 4 wurden 21 (80,8 %) mit antimykobakteriellen Medikamenten behandelt, 17 (65,4 %) erhielten außerdem noch eine antiretrovirale Therapie (Kombinationstherapie mit Proteinaseinhibitoren).

Die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung fiel im Zeitraum 4 auf 3,9 % oder 1,6/100 PYF deutlich ab.

Die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung über den Gesamtzeitraum von 20 Jahren (1982 bis 2002) betrug 10,1 % oder 4,3/100 PYF.

3.1.5. Geschlecht

Von 271 AIDS-Patienten mit einer disseminierten Erkrankung durch MAI waren 26 (9,6 %) Frauen und 245 (90,4 %) Männer. 7 Männer (2,6 %) hatten eine Doppelinfection mit MAI und *M. xenopi*/ *M. kansasii*/ *M. fortuitum* oder *M. gordonae*.

Geschlecht	AIDS		atyp. Mykobakterien		MAI-Nachweis (Gesamt)		MAI-NW aus primär steril. Material		diss. MAI-Erkrankg. (ster.NW +Sympt.)		diss. MAI-Erkrankg. +Therap.		diss. MAI-Erkrankg. +Therapie +HIV-Therapie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Männer	2296	85,9	420	18,3	304	13,2	257	11,2	245	10,7	120	5,2	93	4,1
Frauen	377	14,1	50	13,3	34	9,0	29	7,7	26	6,9	17	4,5	14	3,7
Summe	2673	100	470	17,6	338	12,6	286	10,7	271	10,1	137	5,1	107	4,0

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung von AIDS-Patienten mit und ohne Infektion durch atypische Mykobakterien bzw. Infektion, disseminierte Erkrankung durch und Therapie von MAI sowie HIV-Therapie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben (bezogen auf die Geschlechtsverteilung aller AIDS-Patienten in diesem Zeitraum).

Der Anteil der Männer lag gering über dem Durchschnitt in allen Patientenuntergruppen, der Anteil der Frauen lag immer unter dem Durchschnitt, wobei der Anteil der Frauen bei den AIDS-Patienten insgesamt ja nur bei 14,1 % gegenüber einem Anteil von 85,9 % der Männer lag.

Bezogen auf alle AIDS-Patienten waren 10,1 % der Patienten disseminiert an MAI erkrankt, von 14,1 % der an AIDS erkrankten Frauen waren nur 6,9 % disseminiert an MAI erkrankt, von 85,9 % der an AIDS erkrankten Männer waren 10,7 % disseminiert an MAI erkrankt (siehe Tabelle 6 oben).

3.1.6. Infektionsmodus

Von 470 Patienten mit einer Infektion durch atypische Mykobakterien waren 322 (18,2 % bezogen auf alle homosexuellen AIDS-Patienten) homosexuell, 77 (17,0 % bezogen auf alle intravenös-drogenabhängigen AIDS-Patienten) hatten intravenösen Drogenabusus als HIV-Infektionsmodus, 57 (16,4 % bezogen auf alle heterosexuellen AIDS-Patienten) waren heterosexuell und bei 5 Patienten (6,8 % bezogen auf alle AIDS-Patienten aufgrund von Blutprodukten) war die HIV-Infektion durch Blutprodukte verursacht worden (siehe Tabelle 7 unten).

Infektions-Modus	AIDS		atyp. Mykobakterien		MAI-Nachweis (Gesamt)		MAI-NW aus primär steril. Material		dissMAI-Erkrankg. (ster.NW +Sympt.)		dissMAI-Erkrankg. +Ther.		diss.MAI-Erkrankg +Therap. +HIV-Therapie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Homosexualität	1773	66,3	322	18,2	238	13,4	204	11,5	196	11,1	94	5,3	74	4,2
i.v. Drogenabusus	454	17,0	77	17,0	41	9,0	32	7,0	26	5,7	12	2,6	7	1,5
Blutprodukte	73	2,7	5	6,8	5	6,8	5	6,8	4	5,5	2	2,7	1	1,4
Heterosexualität	347	13,0	57	16,4	46	13,3	38	11,0	38	11,0	24	6,9	23	6,6
Andere	26	1,0	9	34,6	8	30,8	7	26,9	7	26,9	5	19,2	2	7,7
Summe	2673	100	470	17,6	338	12,6	286	10,7	271	10,1	137	5,1	107	4,0

Table 7: HIV-Infektionsmodus bei AIDS-Patienten mit und ohne Infektion durch atypische Mykobakterien bzw. Infektion, disseminierte Erkrankung durch und Therapie von MAI sowie HIV-Therapie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben (bezogen auf die Infektionsmodi aller AIDS-Patienten in diesem Zeitraum).

Die Häufigkeit des Nachweises von atypischen Mykobakterien sowie die Häufigkeit der disseminierten Erkrankung an MAI unterschied sich deutlich hinsichtlich des Infektionsmodus für eine HIV-Infektion (siehe Tabelle 7 oben):

Bei Empfängern von Blutprodukten ließen sich atypische Mykobakterien von nur 6,8 % der Patienten gegenüber 16,4 bis 18,2 % der anderen Risikogruppen nachweisen. Hinsichtlich der Infektion (MAI-Nachweis aus sterilen Körpersekreten) und manifester disseminierter Erkrankungen mit MAI zeigte sich in der Gruppe der homosexuellen bzw. heterosexuell infizierten Patienten mit ca. 11 % eine nahezu doppelte Häufigkeit gegenüber i.v. Drogenabhängigen und Empfängern von Blutprodukten mit 5,5 bis maximal 7,0 %.

Annähernd die Hälfte der Erkrankten wurden antimykobakteriell therapiert (6,9 und 5,3 von 11 % bzw. 2,6 und 2,7 von 5,7 und 5,5 %); tendenziell wurden in den Gruppen der heterosexuell und homosexuell infizierten Patienten mehr Patienten behandelt als in der Gruppe der Drogenabhängigen und bei Empfängern von Blutprodukten.

3.1.7. Alter

Das Alter wurde errechnet zum Zeitpunkt der disseminierten MAI-Erkrankung bzw. bei der Gesamtanzahl der AIDS-Patienten zum Zeitpunkt der AIDS-Manifestation.

Die Untersuchung bezüglich der Altersverteilung der AIDS-Patienten mit atypischen Mykobakterien ergab in den Altersgruppen unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen:

Alter	AIDS		atypische Mykobakterien		MAI-NW (Gesamt)		MAI-NW aus prim. steril. Material		diss. MAI-Erkrankg. (ster.NW +Sympt.)		dissMAI-Erkrkg. + Ther.		dissMAI-Erkrkg. +Ther. +HIV-Therapie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<=19	12	0,4	1	8,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
20-29	444	16,6	74	16,7	45	10,1	38	8,6	34	7,7	20	4,5	13	2,9
30-39	1187	44,4	225	19,0	172	14,5	146	12,3	137	11,5	69	5,8	53	4,5
40-49	666	24,9	119	17,9	82	12,3	71	10,7	69	10,4	32	4,8	26	3,9
50-59	294	11,0	48	16,3	37	12,6	29	9,9	29	9,9	14	4,8	13	4,4
>=60	63	2,4	4	6,3	2	3,2	2	3,2	2	3,2	2	3,2	2	3,2
Ohne Angabe	7	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Summe	2673	100	470	17,6	338	12,6	286	10,7	271	10,1	137	5,1	107	4,0

Tabelle 8: Altersverteilung der AIDS-Patienten mit und ohne Infektion durch atypische Mykobakterien bzw. Infektion, disseminierte Erkrankung durch und Therapie von MAI sowie HIV-Therapie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben (bezogen auf das Alter aller AIDS-Patienten in diesem Zeitraum).

Der Hauptanteil der erkrankten Patienten sowohl mit allen atypischen Mykobakterien wie auch mit disseminierter MAI-Erkrankung lag in der Altersgruppe der 30 bis 39jährigen Patienten (19,0 % beziehungsweise 11,5 % bezogen auf den Durchschnitt der Patienten in diesen Untergruppen mit 17,6 % bzw. 10,1 % also erhöht), gefolgt von der Gruppe der 40 bis 49jährigen (17,9 % beziehungsweise 10,4 %) und dann der Gruppe der 20 bis 29jährigen Patienten mit 16,7 % bei den Patienten mit atypischen Mykobakterien und gefolgt von der Gruppe der 50 bis 59jährigen Patienten mit 9,9 % bei den Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (siehe Tabelle 8 oben).

Auch im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten lag der Hauptanteil bei den 30 bis 39jährigen Patienten mit 44,4 %, die nächstgrößere Gruppe stellten ebenfalls die 40 bis 49jährigen Patienten mit 24,9 % dar.

3.1.8. Herkunftsregion

Von 470 Patienten mit einer Infektion durch atypische Mykobakterien waren 386 (18,5 % bezogen auf den Anteil aller deutschen AIDS-Patienten im Untersuchungszeitraum) Deutsche und 84 (14,3 % bezogen auf den Anteil aller ausländischer AIDS-Patienten im Untersuchungszeitraum) Ausländer (siehe Tabelle 9 unten).

Herkunftsregion	AIDS		atyp. Mykobakterien		MAI-NW (Gesamt)		MAI-NW aus prim. steril. Material		dissMAI-Erkrankg. (ster.NW +Sympt.)		dissMAI-Erkrankg. +Ther.		dissMAI-Erkrankg. +Ther. +HIV-Therapie	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Deutschland	2086	78,0	386	18,5	281	13,5	235	11,3	222	10,6	115	5,5	92	4,4
Westeuropa	73	2,7	16	21,9	11	15,1	10	13,7	9	12,3	4	5,5	1	1,4
Osteuropa	13	0,5	4	30,8	3	23,1	3	23,1	3	23,1	1	7,7	1	7,7
Südeuropa	200	7,5	28	14,0	14	7,0	12	6,0	12	6,0	5	2,5	3	1,5
USA/Kanada	82	3,1	23	28,0	17	20,7	15	18,3	14	17,1	6	7,3	6	7,3
Entwicklungsländer	210	7,9	13	6,2	12	5,7	11	5,2	11	5,2	6	2,9	4	1,9
unbekannt	9	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Summe	2673	100	470	17,6	338	12,6	286	10,7	271	10,1	137	5,1	107	4,0

Tabelle 9: Verteilung der AIDS-Patienten auf Herkunftsregionen (mit und ohne Infektion durch atypische Mykobakterien bzw. Infektion, disseminierte Erkrankung durch und Therapie von MAI sowie HIV-Therapie) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben (bezogen auf die Herkunft aller AIDS-Patienten in diesem Zeitraum).

Die Erkrankung an atypischen Mykobakterien war bei den deutschen Patienten geringfügig höher (18,5 %) als der Durchschnitt aller Patienten mit atypischen Mykobakterien bezogen auf die AIDS-Patienten (17,6 %).

Bei dem Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten lagen die Anteile der ausländischen Patienten (unterteilt in die Herkunftsregionen) jeweils unter 8 %, noch am häufigsten stammten die Patienten mit 7,9 % aus Entwicklungsländern und mit 7,5 % aus Südeuropa (siehe Tabelle 9 oben).

Im Verhältnis war der Nachweis an atypischen Mykobakterien bei Patienten aus Osteuropa (30,8 %) und USA/Kanada (28,0 %) prozentual höher (bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen) als der Durchschnitt der Patienten mit atypischen Mykobakterien (17,6 %).

An MAI erkrankten disseminiert ebenfalls prozentual häufiger (als der Durchschnitt mit 10,1 % der Patienten) Patienten aus Osteuropa (23,1 %) und aus USA/Kanada (17,1 %) an MAI, wobei hier ebenfalls insgesamt niedrige Fallzahlen vorlagen.

3.1.9. Disseminierte MAI-Erkrankung und zellulärer Immundefekt

Von den 271 Patienten, bei denen im Verlauf der AIDS-Erkrankung eine disseminierte MAI-Erkrankung diagnostiziert worden war, lag zum Zeitpunkt der Diagnose der disseminierten MAI-Erkrankung (+/- 4 Wochen) bei 269 Patienten eine CD4-Zellzahl vor.

CD4-Lymphozyten/ μ l	disseminierte MAI-Erkrankung	
	n	%
0 – 10	142	52,4
11 – 20	45	16,6
21 – 30	26	9,6
31 – 40	15	5,5
41 – 50	9	3,3
51 – 100	23	8,5
101 – 200	9	3,3
fehlende Bestimmung	2	0,7
Summe	271	100,0

Tabelle 10: Anzahl der CD4-Zellen/ μ l bei AIDS-Patienten mit disseminierter Erkrankung an MAI an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Die disseminierte MAI-Erkrankung kam ausschließlich bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Lymphozyten/ μ l vor (siehe Tabelle 10 oben).

Bei 96,0 % der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung lag die Zahl der CD4-Lymphozyten bei kleiner oder gleich 100/ μ l.

Die Anzahl der disseminierten MAI-Erkrankungen nahmen mit Verschlechterung der zellulären Immunität zu, insgesamt 87,5 % der Patienten wiesen eine CD4-Zahl unter 50/ μ l auf.

Die durchschnittliche CD4-Lymphozytenzahl der disseminiert an MAI erkrankten Patienten lag bei 21/ μ l.

3.1.10. Erstmanifestation

Als Erstmanifestation werden die AIDS-definierenden Erkrankungen bezeichnet, nach deren Diagnose sich der HIV-positive Patient im Stadium III der CDC-Klassifikation befindet.

Erstmanifestation	AIDS-Patienten (Gesamt)		Patienten mit dissem. MAI- Erkrankung		Patienten mit MAI-Kolonisation	
	n	%	n	%	n	%
Pneumocystis carinii Pneumonie	785	29,4	94	34,7	120	35,5
Toxoplasmose- Enzephalitis	199	7,4	14	5,2	19	5,6
Soor-Ösophagitis	310	11,6	30	11,1	37	10,9
Kryptokokken-Meningitis	33	1,2	2	0,7	3	0,9
Disseminierte CMV-Infektion (-Retinitis, -Pneumonie, - Colitis)	84	3,1	11	4,1	15	4,4
Nekrotisierende Herpesinfektion	31	1,2	8	3,0	9	2,7
Multifokale Leukenzephalopathie	29	1,1	1	0,4	2	0,6
HIV-Enzephalopathie	111	4,2	7	2,6	10	3,0
Tuberkulose (Disseminiert/extrapulmonal)	246	9,2	3	1,1	4	1,2
Disseminierte atypische Mykobakteriose	52	1,9	42	15,5	47	13,9
Salmonellenseptikämie	5	0,2	1	0,4	1	0,3
Kaposi-Sarkom	456	17,1	47	17,3	60	17,8
Non-Hodgkin-Lymphom (hochmaligne)	182	6,8	6	2,2	6	1,8
Kryptosporidienenteritis	28	1,0	1	0,4	1	0,3
Wasting-Syndrom	89	3,3	3	1,1	3	0,9
Kryptokokkokom	1	0,04	1	0,4	1	0,3
Cervix-Carcinom	4	0,1	0	0	0	0
rezidiv. bakt. Pneumonien	28	1,0	0	0	0	0
Summe	2673	100,0	271	100,0	338	100,0

Tabelle 11: Verteilung der Erstmanifestationen im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten und bei AIDS-Patienten mit MAI-Kolonisation und disseminierter MAI-Erkrankung an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Bei 2 Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung bestand begleitend zu einer anderen Erstmanifestation eine Nocardieninfektion und bei 2 weiteren Patienten eine Erkrankung mit M. Hodgkin (bisher keine AIDS-definierenden Erkrankungen nach CDC).

Im wesentlichen unterschied sich das Spektrum und die Verteilung der AIDS-Erstmanifestationen der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung nicht von den Ergebnissen aller AIDS-Patienten in Frankfurt.

Bei dem untersuchten Kollektiv der disseminiert an MAI erkrankten oder damit kolonisierten AIDS-Patienten war die häufigste Erstmanifestation die Pneumozystis-carinii-Pneumonie mit 34,7 % beziehungsweise 35,5 %.

Zweithäufigste Erstmanifestation war das Kaposi-Sarkom bei 17,3 und 17,8 % der Patienten gefolgt von der disseminierten Erkrankung mit MAI bei 15,5 und 13,9 % der Patienten.

Noch relativ häufig war auch die Soor-Ösophagitis bei 11,1 und 10,9 % der Patienten Erstmanifestation zum Stadium AIDS.

Die Toxoplasmose-Enzephalitis (5,2 % der disseminiert an MAI erkrankten Patienten) und auch die disseminierte CMV-Infektion mit 4,1 % der disseminiert an MAI erkrankten Patienten waren nicht sehr häufig.

Im Gesamtkollektiv aller AIDS-Patienten im untersuchten Zeitraum war die häufigste Erstmanifestation die Pneumozystis-carinii-Pneumonie mit 29,4 %, gefolgt von dem Kaposi-Sarkom mit 17,1 % und der Soor-Ösophagitis mit 11,6 % (siehe Tabelle 11 oben).

Die prozentuale Häufigkeit der disseminierten atypischen Mykobakterien (siehe Tabelle 11) als Erstmanifestation der AIDS-Erkrankung lag im Gesamtkollektiv nur bei 1,9 % (entsprechend 52 Patienten). Eine disseminierte MAI-Erkrankung als Erstmanifestation erlitten sogar nur 42 Patienten (1,6 %).

Daraus und auch aus der in der Gesamtjahresstatistik ermittelten Patientenzahl mit disseminierter MAI-Erkrankung (271 Patienten) ließ sich schließen, dass im hier dargestellten Kollektiv die disseminierte MAI-Erkrankung bei der größten Zahl der Patienten (229 Patienten, also 84,5 %) als Zweit- bzw. Dritterkrankung auftrat.

Deutlich höher als die Erstmanifestation durch eine disseminierte MAI-Erkrankung lag im Gesamtkollektiv aller AIDS-Patienten als AIDS-Erstmanifestation die disseminierte oder extrapulmonale Tuberkulose mit 9,2 %.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten fiel auf, dass die disseminierte Tuberkulose-Erkrankung bei der Gruppe der disseminiert an MAI erkrankten Patienten sehr selten als Erstmanifestation vorkam (9,2 versus 1,1 %), auch deutlich seltener trat das Non-Hodgkin-Lymphom in dieser Gruppe als Erstmanifestation auf (6,8 versus 2,2 %).

Die Toxoplasmose-Enzephalitis (7,4 versus 5,2 %) und auch die HIV-Enzephalopathie (4,2 versus 2,6 %) traten ebenfalls weniger häufig in der Gruppe der disseminiert an MAI erkrankten Patienten als Erstmanifestation auf.

Patienten mit der Erstmanifestation Cervix-Carcinom (im Gesamtkollektiv mit 0,1 % vertreten) oder mit rezidivierenden bakteriellen Pneumonien (im Gesamtkollektiv mit 1,0 % vertreten) kamen im untersuchten Patientenkollektiv der disseminiert an MAI erkrankten oder damit kolonisierten Patienten nicht vor.

3.1.10.1 Erstmanifestationen (der disseminiert an MAI erkrankten Patienten) getrennt nach Zeiträumen

Erstmanifestation	Zeitraum 1 (1982 - 1986) Patienten		Zeitraum 2 (1987 - 1991) Patienten		Zeitraum 3 (1992 - 1996) Patienten		Zeitraum 4 (1997 - 2002) Patienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pneumocystis carinii Pneumonie	2	100,0	51	45,9	34	25,8	7	26,9
Toxoplasmose- Enzephalitis	0	0	6	5,4	8	6,1	0	0
Soor-Ösophagitis	0	0	5	4,5	21	15,9	4	15,4
Kryptokokken- Meningitis	0	0	2	1,8	0	0	0	0
Disseminierte CMV- Infektion (-Retinitis, -Pneumonie,-Colitis)	0	0	1	0,9	9	6,8	1	3,8
Nekrotisierende Herpesinfektion	0	0	6	5,4	2	1,5	0	0
Multifokale Leuk- enzephalopathie	0	0	0	0	1	0,8	0	0
HIV- Enzephalopathie	0	0	2	1,8	4	3,0	1	3,8
Tuberkulose (Disseminiert/ extrapulmonal)	0	0	2	1,8	1	0,8	0	0
disseminierte MAI- Erkrankung	0	0	10	9,0	23	17,4	9	34,6
Salmonellen- septikämie	0	0	1	0,9	0	0	0	0
Kaposi-Sarkom	0	0	21	18,9	25	18,9	1	3,8
Non-Hodgkin- Lymphom (hochmaligne)	0	0	3	2,7	3	2,3	0	0
Kryptosporidien- enteritis	0	0	1	0,9	0	0	0	0
Wasting-Syndrom	0	0	0	0	1	0,8	2	7,7
Kryptokokkom	0	0	0	0	0	0	1	3,8
Summe	2	100,0	111	100,0	132	100,0	26	100,0

Tabelle 12: Verteilung der Erstmanifestationen bei AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung getrennt nach den 4 Zeiträumen an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Bei den Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung war im Zeitraum 1 allein die *Pneumocystis carinii* Pneumonie bei der Erstmanifestation vertreten (bei allerdings sehr geringer Patientenzahl).

Im Zeitraum 2 war die *Pneumocystis carinii* Pneumonie immer noch mit 51 erkrankten Patienten (entsprechend 45,9 % der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung) als Erstmanifestation vorherrschend, gefolgt von dem Kaposi-Sarkom mit 21 Patienten (entsprechend 18,9 %) und dann gefolgt von der disseminierten MAI-Erkrankung mit 10 Patienten (entsprechend 9,0 %), jedoch mit deutlichem Abstand (siehe Tabelle 12 oben).

Auch im Zeitraum 3 war die *Pneumocystis carinii* Pneumonie mit 34 erkrankten Patienten (entsprechend 25,8 %) führend bei den Erstmanifestationen, gefolgt von dem Kaposi-Sarkom mit 25 erkrankten Patienten (entsprechend 18,9 %). An dritter Stelle der Erstmanifestationen lag die disseminierte MAI-Erkrankung mit 23 Patienten (17,4 %) und fast ebenso häufig war die Soor-Ösophagitis mit 21 Patienten (15,9%) (siehe Tabelle 12 oben).

Im Zeitraum 4 änderte sich das Bild (bei allerdings deutlich geringeren Patientenzahlen): Hier führte nun bei den Erstmanifestationen die disseminierte MAI-Erkrankung mit 9 erkrankten Patienten (34,6 %), die *Pneumocystis carinii* Pneumonie war mit 7 Patienten (26,9 %) am zweithäufigsten aufgetreten. Die Soor-Ösophagitis war mit 4 erkrankten Patienten (15,4 %) auch noch recht häufig, wohingegen mit nur einem erkrankten Patienten (3,8 %) das Kaposi-Sarkom als Erstmanifestation deutlich rückläufig war (siehe Tabelle 12 oben).

3.2. Therapie

3.2.1. MAI-Therapie (Gesamtkollektiv)

Gruppen	Summe n	Ohne Therapie		jede Therapieform		Makrolidtherapie	
		n	%	n	%	n	%
Männer	245	125	51,0	120	49,0	92	37,6
Frauen	26	9	34,6	17	65,4	15	57,7
Homosexuell	196	102	52,0	94	48,0	73	37,2
i.v. Drogen	26	14	53,8	12	46,2	10	38,5
Andere	49	18	36,7	31	63,3	24	49,0
Summe	271	134	49,4	137	50,6	107	39,5

Tabelle 13a): Anzahl und Prozent der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung ohne und mit Therapie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Abhängigkeit von Geschlecht und HIV-Infektionsmodus.

Von den insgesamt 271 Patienten, die disseminiert an MAI erkrankt waren, wurden 134 Patienten nicht therapiert (49,4 %). Von den 245 disseminiert an MAI erkrankten Männern wurden 125 (51,0 %) nicht behandelt und unter den 26 erkrankten Frauen wurden 9 nicht therapiert (34,6 %); von den 196 erkrankten Patienten mit homosexuellem Infektionsmodus wurden 102 (52,0 %) nicht therapiert, unter den 26 erkrankten i.v. drogenabhängigen Patienten wurden 14 nicht behandelt (53,8 %) (siehe Tabelle 13a) oben).

Die größte Gruppe stellten die homosexuellen Männer dar, von denen etwa die Hälfte therapiert wurde, noch gut 1/3 mit der Makrolidtherapie. Von der wesentlich kleineren Gruppe der erkrankten Frauen wurden fast 2/3 therapiert und noch mehr als die Hälfte mit der Makrolidtherapie. Bei der Gruppe der i.v. drogenabhängigen Patienten wurde mehr als die Hälfte nicht therapiert, eine Makrolidtherapie erhielt etwas mehr als 1/3 dieser Patientengruppe.

Insgesamt blieb festzustellen, dass nur die Hälfte der erkrankten Patienten therapiert wurden, v.a. im Zeitraum vor 1992 (vor der Makrolidtherapie).

3.2.1.1. Kombinationstherapie mit und ohne Makrolide

Gruppen	Summe n	Therapie (jede Kombination)					
		< 30 Tage		30 – 90 Tage		> 90 Tage	
		n	%	n	%	n	%
Männer	120	23	19,2	35	29,2	62	51,7
Frauen	17	4	23,5	5	29,4	8	47,1
Homosexuell	94	21	22,3	25	26,6	48	51,1
i.v. Drogen	12	3	25	4	33,3	5	41,7
Andere	31	3	9,7	11	35,5	17	54,8
Summe	137	27	19,7	40	29,2	70	51,1

Tabelle 13b): Anzahl und Prozent der AIDS Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung mit Therapie (jede Kombination) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Abhängigkeit von Geschlecht und HIV-Infektionsmodus.

137 Patienten erhielten eine Therapie der MAI-Erkrankung (hier wurde jede Kombinationstherapie gewertet), darunter waren 27 Patienten (19,7 %), die kürzer als 30 Tage therapiert wurden. Hiervon waren 23 männlich und 4 weiblich; 21 Patienten waren homosexuell und 3 waren i.v. drogenabhängig.

Eine Kombinationstherapie, die 30 bis 90 Tage verabreicht wurde, erhielten 40 Patienten, also 29,2 % von 137 therapierten Patienten. In dieser Gruppe waren 35 Männer und 5 Frauen; 25 waren homosexuell und 4 waren i.v. drogenabhängig. Eine Therapie, die länger als 90 Tage verabreicht wurde, erhielten insgesamt 70 Patienten (51,1 %), von denen 62 männlich und 8 weiblich waren; 48 Patienten waren homosexuell und 5 i.v. drogenabhängig.

Eine effektive Therapie, d.h. eine länger als 30 Tage andauernde Therapie, erhielten somit nur 110 Patienten (40,6 % von 271 erkrankten Patienten); von denen waren 97 männlich und 13 weiblich, 73 homosexuell und 9 i.v. drogenabhängig (siehe Tabelle 13b) oben).

Von insgesamt 26 erkrankten Frauen wurden 13 (also 50 %) länger als 30 Tage therapiert, von insgesamt 245 erkrankten Männern wurden 97 länger als 30 Tage therapiert (also 39,6 %).

Von insgesamt 26 erkrankten i.v. drogenabhängigen Patienten wurden 9 länger als 30 Tage therapiert (also 34,6 %), von insgesamt 196 erkrankten homosexuellen Patienten wurden 73 länger als 30 Tage therapiert (also 37,2 %).

Insgesamt erhielten also prozentual gesehen mehr Frauen als Männer eine effektive Therapie. Bezogen auf die Infektionsmodi wurden die homosexuellen Patienten in einem höheren Prozentsatz effektiv (länger als 30 Tage) therapiert als die i.v. drogenabhängigen Patienten.

3.2.1.2. Therapieerfolg bei jeder Kombinationstherapie (bezogen auf das Geschlecht bzw. auf den Infektionsmodus)

Gruppen	Summe	Therapieerfolg bakteriologisch		Ohne bakt. Therapieerfolg		Lost		Nicht beurteilbar	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Männer	120	53	44,2	61	50,8	4	3,3	2	1,7
Frauen	17	8	47,1	6	35,3	3	17,6	0	0
Homosexuell	94	35	37,2	53	56,4	4	4,3	2	2,1
i.v. Drogen	12	7	58,3	4	33,3	1	8,3	0	0
andere	31	19	61,3	10	32,3	2	6,5	0	0
Summe	137	61	44,5	67	48,9	7	5,1	2	1,5

Tabelle 14: Erfolg und Misserfolg bei jeder Kombinationstherapie bei der Behandlung disseminiert an MAI erkrankter AIDS-Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Als bakteriologischer Erfolg wurde entweder die Sterilisierung der Blutkulturen gewertet (siehe Seite 17) oder ein negatives Sektionsergebnis (bei vorangehend positiven Blutkulturen).

Ein bakteriologischer Therapieerfolg konnte bei jeder Kombinationstherapie (mit und ohne Makrolide) bei 61 Patienten (44,5 %) dokumentiert werden, wovon 53 männlich und 8 weiblich waren. Von eben diesen 61 Patienten waren 35 homosexuell und 7 waren i.v. drogenabhängig (siehe Tabelle 14 oben).

Ohne bakteriologischen Therapieerfolg blieben insgesamt 67 Patienten (48,9 %), von denen 61 männlich und 6 weiblich waren.

Bezüglich des Infektionsmodus zeigte sich unter diesen 67 Patienten bei 53 Patienten eine Homosexualität und bei 4 Patienten eine i.v. Drogenabhängigkeit als ursächlich für die HIV-Infektion.

Bei insgesamt 9 Patienten konnte der Therapieerfolg nicht beurteilt werden: 7 Patienten waren „lost to follow up“ und bei weiteren 2 Patienten wurde nach Therapieende keine Blutkultur mehr untersucht bzw. es fand auch keine Sektion statt, so dass hier weder der Erfolg noch der Misserfolg festgestellt werden konnte.

Insgesamt wurden weit überwiegend homosexuelle Männer therapiert, so dass diese sowohl beim bakteriologischen Therapieerfolg die größte Gruppe mit 57,4 % (35 von 61 Patienten mit Therapieerfolg) stellten als auch bei den Patienten ohne Therapieerfolg (79,1 % entsprechend 53 von 67 Patienten ohne Therapieerfolg).

Den größten Therapieerfolg (bezogen auf Geschlecht oder Infektionsmodus) war jedoch bei „anderen“ Infektionsmodi mit 61,3 % festzustellen, gefolgt von den i.v. drogenabhängigen Patienten mit 58,3 %. Auch die therapierten Frauen wiesen mit 47,1 % noch eine höhere Erfolgsquote auf als die Männer mit 44,2 %.

Bei insgesamt 6 Patienten (homosexuelle Männer) war ein Therapieerfolg nachweisbar, obwohl sie kürzer als 30 Tage behandelt worden waren (alle aus der Makrolidgruppe).

In insgesamt fast der Hälfte der Fälle aller behandelten Patienten (48,9%) war jedoch kein Therapieerfolg zu verzeichnen (bezogen auf alle Kombinationstherapien).

3.2.2.1. Makrolid-Kombinationstherapie

Gruppen	Summe n	Makrolid-Therapie					
		< 30 Tage		30 – 90 Tage		> 90 Tage	
		n	%	n	%	n	%
Männer	92	14	15,2	27	29,3	51	55,4
Frauen	15	4	26,7	4	26,7	7	46,7
Homosexuell	73	13	17,8	22	30,1	38	52,1
i.v. Drogen	10	2	20,0	3	30,0	5	50,0
Andere	24	3	12,5	6	25,0	15	62,5
Summe	107	18	16,8	31	29,0	58	54,2

Tabelle 15: Verteilung der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung mit Makrolid-Therapie an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Von den 271 Patienten, die insgesamt disseminiert an MAI erkrankt waren, erhielten 107 Patienten (39,5 %) eine Makrolid-Therapie, 164 Patienten (60,5 %) hingegen keine Makrolid-Therapie.

Eine mit kürzer als 30 Tagen unzureichende Therapie mit Makroliden erhielten 18 Patienten (16,8 % bezogen auf alle mit Makroliden therapierten Patienten und 6,6 % der disseminiert an MAI erkrankten Patienten).

Eine Makrolid-Therapie von 30 bis 90 Tagen erhielten 31 Patienten (29,0% bezogen auf alle mit Makroliden therapierten Patienten, 11,4 % bezogen auf alle disseminiert an MAI erkrankten Patienten).

Makrolide über mehr als 90 Tage erhielten 58 Patienten (54,2 % bezogen auf alle mit Makroliden therapierten Patienten, 21,4 % bezogen auf alle disseminiert an MAI erkrankten Patienten) in einer wie anfangs beschriebenen Kombinationstherapie (siehe Seite 15).

Eine insgesamt also ausreichende Therapiedauer lag bei 89 Patienten vor, von denen 78 männlich und 11 weiblich waren, 60 Patienten waren homosexuell und 8 i.v. drogenabhängig (siehe Tabelle 15 oben).

Von insgesamt 245 männlichen Patienten wurden also 78 (31,8 %) ausreichend lange mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt, von insgesamt 26 weiblichen wurden 11 (42,3%) ausreichend lange mit Makroliden behandelt.

Von insgesamt 196 homosexuellen Patienten wurden 60 (also 30,6 %) ausreichend lange mit Makroliden behandelt, von insgesamt 26 i.v. drogenabhängigen Patienten wurden 8 (also 30,8 %) ausreichend lange mit Makroliden behandelt.

Homosexuelle Männer wurden insgesamt am längsten therapiert, Frauen und i.v. drogenabhängige Patienten wurden deutlich kürzer therapiert, jedoch wurden bei insgesamt kleinen Gruppen prozentual gesehen die Frauen bezogen auf ihre Gruppe in höherem Anteil und auch länger therapiert (42,3 % der Frauen gegenüber 31,8 % der Männer).

3.2.2.2. Therapieerfolg bei Kombination mit Makroliden (bezogen auf das Geschlecht bzw. den Infektionsmodus)

Gruppen	Summe	Therapieerfolg bakteriologisch		Ohne bakt. Therapieerfolg		Lost		Nicht beurteilbar	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Männer	92	49	53,3	38	41,3	3	3,3	2	2,2
Frauen	15	8	53,3	4	26,7	3	20	0	0
Homosexuell	73	35	47,9	33	45,2	3	4,1	2	2,7
i.v. Drogen	10	6	60	3	30	1	10	0	0
Andere	24	16	66,7	6	25	2	8,3	0	0
Summe	107	57	53,3	42	39,3	6	5,6	2	1,9

Tabelle 16: Erfolg und Misserfolg bei Kombinationstherapie mit Makroliden bei der Behandlung disseminiert an MAI erkrankter AIDS-Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Von insgesamt 107 Patienten, die mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt wurden, konnte ein bakteriologischer Therapieerfolg bei 57 Patienten (53,3 %) dokumentiert werden. Hiervon waren 45 Männer und 8 Frauen, als Infektionsmodus bestand bei 35 Patienten Homosexualität und bei 6 i.v. Drogenabusus (siehe Tabelle 16 oben).

Bei 42 Patienten (39,3 % aller mit Makroliden therapierten Patienten) war kein Therapieerfolg zu verzeichnen.

Insgesamt 8 Patienten waren bezüglich des Therapieerfolges nicht auswertbar, davon waren 6 „lost to follow up“ und bei 2 Patienten wurden nach Therapieende keine Blutkulturen mehr untersucht bzw. es fand auch keine Sektion statt, so dass hier keine Aussage bezüglich des Erfolges oder Misserfolges getroffen werden konnte.

Insgesamt wurden auch mit der Makrolid-Kombinationstherapie weit überwiegend homosexuelle Männer therapiert, so dass diese sowohl beim bakteriologischen Therapieerfolg die größte Gruppe mit 61,4 % (35 von 57 Patienten mit erfolgreicher Behandlung) stellten als auch bei den Patienten ohne Therapieerfolg (78,6 % entsprechend 33 von 42 Patienten ohne Behandlungserfolg).

Bei insgesamt fast 40 % der Patienten war jedoch auch bei der Kombinationstherapie mit Makroliden kein Therapieerfolg zu verzeichnen.

Ein Therapieerfolg war bei der kleinen Gruppe der mit Makroliden behandelten i.v. Drogenabhängigen in 60 % der Fälle deutlich höher als in den anderen Gruppen, mit 66,7 % sogar noch höher in der Gruppe der „anderen“ Infektionsmodi.

Hier bleiben noch die insgesamt 6 Patienten (homosexuelle Männer) erwähnenswert, bei denen ein Therapieerfolg nachweisbar war, obwohl sie kürzer als 30 Tage behandelt worden waren.

3.2.3. Makrolid-Kombinationstherapie

Vorzeitiges Therapieende

Die Auswertung der Gründe für eine vorzeitige Beendigung der MAI-Therapie mit Makroliden erbrachte die folgenden Ergebnisse:

Insgesamt 66 der 149 registrierten Therapieepisoden (44,3 %) wurden von den Patienten vorzeitig beendet, während alle anderen 83 (55,7 %) aufgrund von Erfolg bzw. Misserfolg auf Anweisung der behandelnden Ärzte oder durch den Tod der Patienten beendet wurden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt in einer Übersicht die ermittelten Gründe für ein vorzeitiges Absetzen der Therapie.

Nebenwirkungen/ Therapieende	Therapieepisoden	
	n	%
Gastrointestinal	14	9,4
Hepatotoxizität	6	4,0
Non-Compliance	46	30,9
Summe	149	100

Tabelle 17: Nebenwirkungen der Makrolid-Therapie beziehungsweise Gründe für das Therapieende bei AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002.

Führend war hierbei die Non-Compliance mit über 30 % (46 Therapieepisoden), mit jeweils unter 10 % wurden gastrointestinale bzw. hepatotoxische Nebenwirkungen als Gründe für die Beendigung der Therapie angegeben (siehe Tabelle 17 oben).

Die Zahl der Therapieepisoden lag über der Zahl der behandelten Patienten, da manche Patienten entweder an einem Rezidiv einer disseminierten Erkrankung mit MAI erkrankt waren oder nach einem Therapieabbruch eine erneute Therapieepisode begonnen wurde.

Behandlungsdauer

Die Kombinationstherapie mit Makroliden dauerte minimal 3 bis maximal 2839 Tage (durchschnittlich 289 Tage), wobei der Median bei 127 lag. Bei einer Gesamtzahl von 107 Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, wurden 149 Therapieepisoden registriert.

3.2.4. Therapieerfolg alle Zeiträume (1982 – 2002)

Um die Auswirkungen der antiretroviralen Therapie auf die disseminierte MAI-Erkrankung und Therapie zu untersuchen, wurden die vergleichbaren Ergebnisse des Therapieerfolges in den 4 Zeiträumen dargestellt (siehe Tabelle 18 a) bis d)):

Patienten: Gesamt : 271 Lost: 15 Nicht beurteilbar: 2

Therapieprinzip	Patienten- zahl	MAI negativ *		MAI positiv*	
		n	%	n	%
Ohne Therapie (8 lost)	134	33	24,6	93	69,4
Makrolide < 30d (1 lost)	18	6	33,3	11	61,1
Makrolide 30–90d (2 n.b., 1 lost)	31	15	48,4	13	41,9
Makrolide > 90 d (4 lost)	58	36	62,1	18	31,0
Ohne Makrolide < 30 d (1 lost)	9	0	0	8	88,9
Ohne Makrolide 30 – 90 d	8	1	12,5	7	87,5
Ohne Makrolide > 90 d	13	3	23,1	10	76,9
Gesamt	137	61	44,5	67	48,9

*Kultur und/oder Sektionsergebnis

Tabelle 18a): AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (ohne Therapie sowie mit Kombinationstherapie mit oder ohne Makrolide) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Da im Zeitraum 1 (1982 bis 1986) nur bei 2 Patienten eine disseminierte MAI-Erkrankung diagnostiziert wurde und diese nicht behandelt wurde, wurde hier auf eine entsprechende Tabelle verzichtet.

Von insgesamt 271 Patienten, die im Gesamtzeitraum (1982 bis 2002) disseminiert an MAI erkrankt waren, wurden 137 Patienten therapiert (50,6 %); diese unterteilten sich in 107 Patienten (39,5 %), die mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt wurden und in 30 Patienten (11,1 %), die mit einer Kombinationstherapie ohne Makrolide behandelt wurden.

Bei den 107 Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, wurde bei insgesamt 57 Patienten (53,3 %) ein Therapieerfolg festgestellt, bei 42 Patienten jedoch (39,3 %) war MAI weiterhin nachweisbar (siehe Tabelle 18a) oben). 6 Patienten davon waren „lost“ und 2 nicht beurteilbar.

Von den 61 Patienten mit Therapieerfolg wurde der größte Teil (36 Patienten entsprechend 62,1 %) mit einer Makrolid-Therapie länger als 90 Tage therapiert.

Bei den 30 Patienten, die ohne Makrolide behandelt wurden, wurde in nur 4 Fällen (13,3 %) ein Therapieerfolg festgestellt, bei 25 Patienten (83,3 %) war MAI weiterhin nachweisbar (1 Patient war „lost“).

Die Zahl der **nicht** therapierten Patienten lag mit insgesamt 134 Patienten gering unter der Zahl der therapierten. In dieser Patientengruppe war bei immerhin 33 Patienten (24,6 %) MAI nicht mehr nachweisbar (siehe Tabelle 18a) oben).

In dem Gesamtzeitraum waren 2 Patienten bezüglich des Therapieerfolges nicht beurteilbar, 15 Patienten insgesamt „lost to follow up“.

3.2.4.1. Therapieerfolg im Zeitraum 2 (1987 – 1991)

Patienten im Zeitraum 2: Gesamt : 111 Lost: 3 Nicht beurteilbar: 0

Therapieprinzip	Patienten- zahl	MAI negativ *		MAI positiv*	
		n	%	n	%
Ohne Therapie (2 lost)	67	20	29,9	45	67,2
Makrolide < 30d	1	1	100	0	0
Makrolide 30–90d	10	4	40	6	60
Makrolide > 90 d	4	2	50	2	50
Ohne Makrolide < 30 d (1 lost)	9	0	0	8	88,9
Ohne Makrolide 30 – 90 d	8	1	12,5	7	87,5
Ohne Makrolide > 90 d	12	3	25	9	75
Gesamt	44	11	25	32	75

*Kultur und/oder Sektionsergebnis

Tabelle 18b): AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (ohne Therapie sowie mit Kombinationstherapie mit oder ohne Makrolide) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1987 bis 1991 in Absolut- und Prozentangaben.

Von insgesamt 111 Patienten, die disseminiert an MAI erkrankt waren, wurden im Zeitraum 2 (1987 bis 1991) 44 Patienten therapiert (39,6 %); diese unterteilten sich in 15 Patienten (13,5 %), die mit einer Kombinationstherapie **mit** Makroliden behandelt wurden und 29 Patienten (26,1 %), die mit einer Kombinationstherapie **ohne** Makrolide behandelt wurden (siehe Tabelle 18b) oben).

Bei der Patientengruppe, die mit Makroliden behandelt wurde, wurde bei insgesamt 7 Patienten (46,7 %) ein Therapieerfolg (bei 3 Patienten in der Sektion und bei 4 Patienten in Blutkulturen) festgestellt, bei 8 Patienten jedoch (53,3%) war MAI weiterhin nachweisbar (bei 6 Patienten in der Sektion und bei 2 Patienten in Blutkulturen).

Von den 7 Patienten mit Therapieerfolg wurde ein Patient (14,3 %) kürzer als 30 Tage therapiert, 4 Patienten (57,1 %) wurden zwischen 30 und 90 Tagen therapiert und 2 Patienten (28,6 %) wurden länger als 90 Tage therapiert.

Bei der insgesamt fast doppelt so großen Gruppe der Patienten, die in diesem Zeitraum ohne Makrolide behandelt wurden (29 Patienten), wurde bei nur 4 Patienten (13,8 %) ein Therapieerfolg in der Blutkultur konstatiert, bei 24 Patienten (82,8 %) war MAI weiterhin nachweisbar (bei 10 Patienten in der Sektion und bei 14 Patienten in Blutkulturen).

Von den 4 Patienten mit Therapieerfolg wurde ein Patient (25,0 %) zwischen 30 und 90 Tagen therapiert und 3 Patienten (75,0 %) länger als 90 Tage therapiert.

In diesem Zeitraum lag die Zahl der nicht therapierten Patienten mit insgesamt 67 Patienten deutlich (mehr als doppelt so viele Patienten) über der Zahl der therapierten Patienten. In dieser Patientengruppe war bei immerhin 20 Patienten (29,9 %) MAI nicht mehr nachweisbar (bei 6 Patienten in der Sektion und bei 14 Patienten in Blutkulturen) (siehe Tabelle 18b) oben).

In diesem Zeitraum waren 3 Patienten insgesamt „lost to follow up“.

3.2.4.2. Therapieerfolg im Zeitraum 3 (1992 – 1996)

Patienten im Zeitraum 3: Gesamt : 132 Lost: 10
 Nicht beurteilbar: 2 (30-90 Tage Makrolidtherapie)

Therapieprinzip	Patientenzahl	MAI negativ*		MAI positiv*	
		n	%	n	%
Ohne Therapie (5 lost)	61	12	19,7	44	72,1
Makrolide < 30 d	14	5	35,7	9	64,3
Makrolide 30–90d (2 n.b., 1 lost)	15	7	46,7	5	33,3
Makrolide > 90 d (4 lost)	41	24	58,5	13	31,7
Ohne Makrolide < 30 d	0	0	0	0	0
Ohne Makrolide 30 – 90 d	0	0	0	0	0
Ohne Makrolide > 90 d	1	0	0	1	100
Gesamt	71	36	50,7	28	39,4

*Kultur und/oder Sektionsergebnis

Tabelle 18c): AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (ohne Therapie sowie mit Kombinationstherapie mit oder ohne Makrolide) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1992 bis 1996 in Absolut- und Prozentangaben.

Von insgesamt 132 Patienten, die im Zeitraum 3 (1992 bis 1996) disseminiert an MAI erkrankt waren, wurden 71 Patienten therapiert (53,8 %); diese unterteilten sich in 70 Patienten (98,6 %), die mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt wurden und in einen Patienten (1,4 %), der mit einer Kombinationstherapie ohne Makrolide behandelt wurde (siehe Tabelle 18c) oben).

Bei den 70 Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, wurde bei insgesamt 36 Patienten (51,4 %) ein Therapieerfolg (bei einem Patienten in der Sektion und bei 35 Patienten in Blutkulturen) festgestellt, bei 27 Patienten jedoch (38,6 %) war MAI weiterhin nachweisbar (bei 12 Patienten in der Sektion und bei 15 Patienten in Blutkulturen).

Von den 36 Patienten mit Therapieerfolg wurde der größte Teil (24 Patienten entsprechend 66,7 %) mit einer Therapiedauer länger als 90 Tage therapiert.

Bei dem einen Patienten, der in diesem Zeitraum ohne Makrolide behandelt wurde, wurde kein Therapieerfolg konstatiert.

In diesem Zeitraum lag die Zahl der nicht therapierten Patienten mit insgesamt 61 Patienten unter der Zahl der therapierten. In dieser Patientengruppe war bei immerhin 12 Patienten (19,7 %) MAI nicht mehr nachweisbar (bei 4 Patienten in der Sektion und bei 8 Patienten in Blutkulturen) (siehe Tabelle 18c) oben).

In diesem Zeitraum waren 2 Patienten bezüglich des Therapieerfolges nicht beurteilbar, 10 Patienten insgesamt „lost to follow up“.

3.2.4.3. Therapieerfolg im Zeitraum 4 (1997 – 2002)

Patienten im Zeitraum 4: Gesamt : 26 Lost: 2 Nicht beurteilbar: 0

Therapieprinzip	Patienten- zahl	MAI negativ*		MAI positiv*	
		n	%	n	%
Ohne Therapie (1 lost)	4	1	25	2	50
Makrolide < 30 d (1 lost)	3	0	0	2	66,7
Makrolide 30–90 d	6	4	66,7	2	33,3
Makrolide > 90 d	13	10	76,9	3	23,1
Ohne Makrolide	0	0	0	0	0
Gesamt	22	14	63,6	7	31,8

*Kultur und/oder Sektionsergebnis

Tabelle 18d): AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (ohne Therapie sowie mit Kombinationstherapie mit Makroliden) an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1997 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben.

Von insgesamt 26 Patienten, die im Zeitraum 4 (1997 bis 2002) disseminiert an MAI erkrankt waren, wurden 22 Patienten therapiert (84,6 %); diese wurden alle mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt (siehe Tabelle 18d) oben).

Bei dieser Patientengruppe wurde bei insgesamt 14 Patienten (63,6 %) ein Therapieerfolg (bei allen 14 Patienten in Blutkulturen) festgestellt, bei 7 Patienten jedoch (31,8 %) war MAI weiterhin nachweisbar (bei einem Patienten in der Sektion und bei 6 Patienten in Blutkulturen).

Von den 14 Patienten mit Therapieerfolg wurde der größte Teil (10 Patienten entsprechend (71,4 %) mit einer Therapiedauer länger als 90 Tage therapiert.

In diesem Zeitraum lag die Zahl der nicht therapierten Patienten mit insgesamt 4 Patienten deutlich unter der Zahl der therapierten. In dieser Patientengruppe war bei einem Patienten (25,0 %) MAI nicht mehr nachweisbar in der Blutkultur (siehe Tabelle 18d) oben).

In diesem Zeitraum waren insgesamt 2 Patienten "lost to follow up".

3.2.5. Ohne antimykobakterielle Therapie

Von den 134 Patienten ohne antimykobakterielle Therapie blieben 101 Patienten (75,4 %) in Blutkulturen oder anderen primär sterilen Körpermaterialien positiv für die disseminierte MAI-Erkrankung.

33 Patienten (24,6 % von allen 134 nicht therapierten Patienten) wurden ohne Therapie negativ bezüglich MAI-Nachweis in Blutkulturen oder anderen primär sterilen Körpermaterialien.

Im Zeitraum 2 (1987 – 1991) waren das 20 Patienten (29,9 % von 67 nicht therapierten Patienten), im Zeitraum 3 (1992 – 1996) waren das 12 Patienten (19,7 % von 61 nicht therapierten Patienten) und im Zeitraum 4 (1997 – 2002) war es ein Patient (25,0 % von 4 nicht therapierten Patienten).

3.2.6. Obduktionsergebnisse

Von 271 AIDS-Patienten mit disseminierter Erkrankung an MAI wurden 95 Patienten (35,1 %) obduziert.

Davon wurden im Zeitraum 1 2 Obduktionen (2,1%) durchgeführt, im Zeitraum 2 dagegen 55 Obduktionen (57,9 %), im Zeitraum 3 immerhin noch 35 (36,8 %) und im Zeitraum 4 allerdings nur noch 3 Obduktionen (3,2%).

Von diesen insgesamt 95 Obduktionen fiel bei 56 Patienten (58,9 %) sowohl der histologische wie auch der kulturelle Befund positiv für MAI (in den meisten Fällen disseminiert mit Leber-, Milz- oder Knochenmarksbefall) aus.

Bei 5 Patienten (5,3 %) fiel nur der kulturelle Befund positiv aus, bei 20 Patienten (21,1 %) fiel nur der histologische Befund positiv aus bezüglich der disseminierten MAI-Erkrankung.

Von den 95 obduzierten Patienten wurden 62 Patienten (65,3 %) nicht behandelt, 23 Patienten (24,2 %) erhielten eine Kombinationstherapie mit Makroliden und 10 Patienten (10,5 %) wurden mit einer Kombinationstherapie ohne Makrolide behandelt (siehe Tabelle 19 unten).

Die 14 Patienten, bei denen in der Obduktion ein negatives Ergebnis bezüglich der disseminierten MAI-Erkrankung festgestellt wurde, wurden folgendermaßen therapiert:

10 (71,4 %) Patienten wurden nicht antimykobakteriell therapiert

4 (28,6 %) Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit Makroliden (Therapiedauer bei 2 Patienten zwischen 30 und 90 Tagen und bei 2 Patienten länger als 90 Tage).

Keiner dieser Patienten hatte eine Kombinationstherapie ohne Makrolide erhalten.

3.2.6.1. Obduzierte Patienten

Therapieprinzip	Patienten-	MAI-Sektion negativ		MAI-Sektion positiv	
	zahl	Kult+Hist		Kult+Hist	
	n	n	%	n	%
Ohne Therapie	62	10	16,1	52	83,9
Makrolide < 30 d	7	0	0	7	100
Makrolide 30-90d	9	2	22,2	7	77,8
Makrolide > 90 d	7	2	28,6	5	71,4
Ohne Makrolide < 30 d	4	0	0	4	100
Ohne Makrolide 30 - 90 d	4	0	0	4	100
Ohne Makrolide > 90 d	2	0	0	2	100
Summen	95	14	14,7	81	85,3

Tabelle 19: Obduktionsergebnisse der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung an der Universitätsklinik Frankfurt am Main von 1982 bis 2002 in Absolut- und Prozentangaben unterschieden nach Therapieschemata (keine Therapie, Kombinationstherapie mit Makroliden und Kombinationstherapie ohne Makrolide).

Bei der Patientengruppe, die mit Makroliden behandelt wurde, wurde bei insgesamt 4 Patienten (17,4 %) ein Therapieerfolg festgestellt, bei 19 Patienten jedoch (82,6 %) war MAI weiterhin nachweisbar.

Von den 4 Patienten mit Therapieerfolg wurden 2 Patienten (50 %) mit einer Therapiedauer zwischen 30 und 90 Tagen therapiert, die anderen beiden Patienten länger als 90 Tage.

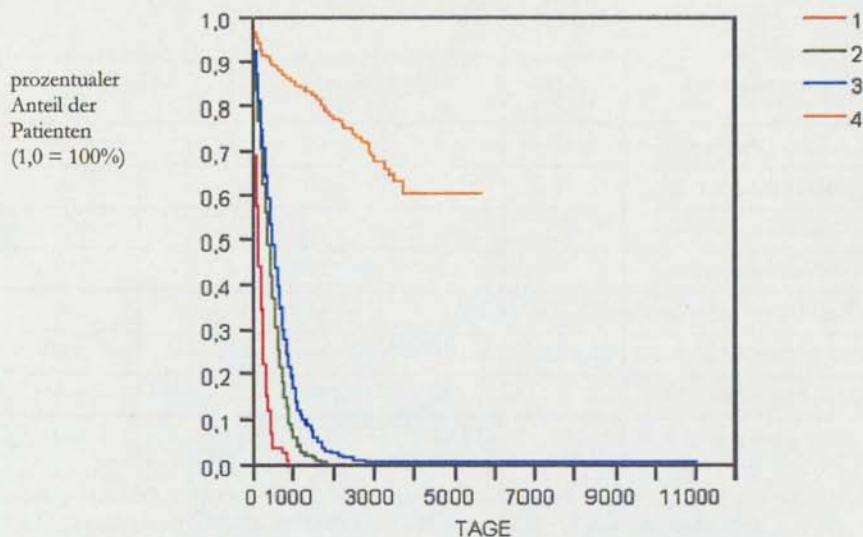
Bei den 10 Patienten, die ohne Makrolide behandelt wurden, wurde kein Therapieerfolg konstatiert.

Die Zahl der **nicht** therapierten Patienten unter den obduzierten Patienten lag mit insgesamt 62 Patienten fast doppelt so hoch wie die Zahl der therapierten. In dieser Patientengruppe war bei immerhin 10 Patienten (16,1 %) MAI nicht mehr nachweisbar .

3.2.7. Überlebenszeiten (Gesamt-AIDS-Kollektiv)

Aufgrund der veränderten und weiterentwickelten antiretroviralen Therapie wurden die Überlebenszeiten der AIDS-Patienten nach der Kaplan-Meyer-Methode berechnet und in 4 Zeiträume unterschiedlicher antiretroviraler Therapieschemata unterteilt. Zum Vergleich der Überlebenszeiten der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung und dem Gesamt-AIDS-Kollektiv wurde bei beiden Gruppen die Unterteilung in die 4 Zeiträume vorgenommen.

Die entsprechenden Überlebenszeiten ergeben sich aus den nachfolgenden Graphiken (2 und 3) und Tabellen (20 und 21); zum besseren Vergleich wurde eine Quartilenberechnung (siehe Tabellen) erstellt.



Test zwischen 4 Zeiträumen

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	1650,515	3	0,0000
Wilcoxon	1087,228	3	<,0001

Graphik 2 : Überlebenszeiten (in Tagen) **aller** AIDS-Patienten, die an der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (aufgeteilt nach Zeiträumen).

Im Zeitraum 1 wurden die Patienten, deren Erstmanifestation zwischen 1982 und 1986 festgestellt wurde, zusammengefasst.

In diesem Zeitraum starb die Hälfte der Patienten nach 150 Tagen (bzw. 5 Monaten) nach der Erstmanifestation (siehe Graphik 2 oben und Tabelle 20 unten). Eine antiretrovirale und auch eine antimykobakterielle Therapie stand in dieser Zeit noch nicht zur Verfügung.

Im Zeitraum 2 (Erstmanifestation zwischen 1987 und 1991) überlebte die Hälfte der Patienten 402 Tage (bzw. 13,4 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 2 oben und Tabelle 20 unten).

Mit Beginn dieses Zeitraumes wurde das antiretrovirale Medikament AZT breit eingesetzt.

Im Zeitraum 3 (Erstmanifestationen wurden zwischen 1992 und 1996 festgestellt) überlebte die Hälfte der Patienten 514 Tage (bzw. 17,1 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 2 oben und Tabelle 20 unten).

In diesem Zeitraum wurden in der antiretroviralen Therapie Kombinationen mit 2 Nukleosidanaloga (DDI, DDC, 3TC und D4T sowie AZT) eingesetzt (siehe Seite 16).

Im Zeitraum 4 (Erstmanifestation der Patienten zwischen 1997 und 2002) überlebten 60 % der Patienten mehr als 3900 Tage (bzw. 130 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 2 oben und Tabelle 20 unten).

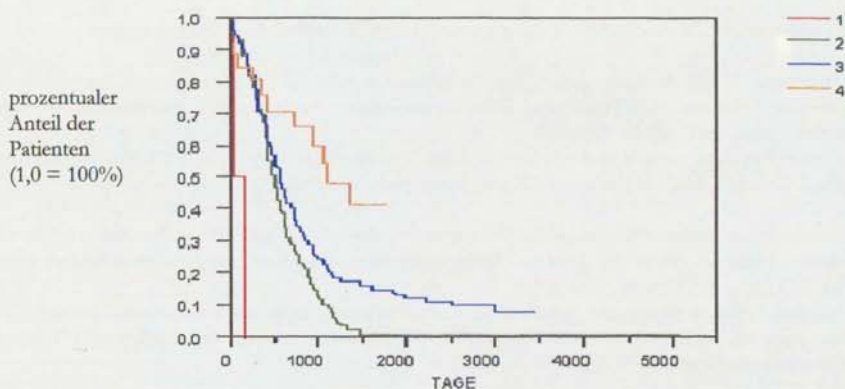
In diesem Zeitraum wurde die HAART als Kombinationstherapie mit Proteinaseinhibitoren (und später auch mit nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) als antiretrovirale Therapie eingesetzt (siehe Seite 17).

Es wird ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit der AIDS-Patienten im Gesamtkollektiv in den 4 Zeiträumen deutlich.

Zeitraum	1	2	3	4
25 % der Pat. gestorben nach	35 Tagen	192 Tagen	235 Tagen	2493 Tagen
50 % der Pat. gestorben nach	150 Tagen	402 Tagen	514 Tagen	> 4000 Tagen
75 % der Pat. gestorben nach	272 Tagen	649 Tagen	870 Tagen	> 4000 Tagen

Tabelle 20: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve (in Tagen) aller AIDS-Patienten, die in der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach Zeitraumgruppen).

3.2.8. Überlebenszeiten (AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung)



Test zwischen 4 Zeiträumen

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	37,5479	3	<,0001
Wilcoxon	24,8893	3	<,0001

Graphik 3: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden (aufgeteilt nach Zeiträumen).

Im Zeitraum 1 wurden AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, deren Erstmanifestation zwischen 1982 und 1986 festgestellt wurde, zusammengefasst. In diesem Zeitraum starb die Hälfte dieser Patienten nach 46 Tagen (bzw. 1,5 Monaten) nach der Erstmanifestation (siehe Graphik 3 oben und Tabelle 21 unten).

Eine antiretrovirale Therapie stand in dieser Zeit noch nicht zur Verfügung.

Im Zeitraum 2 (Erstmanifestationen der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung zwischen 1987 und 1991) überlebte die Hälfte der Patienten 511 Tage (bzw. 17,0 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 3 oben und Tabelle 21 unten).

Seit diesem Zeitraum wurde das antiretrovirale Medikament AZT breit eingesetzt. Eine antimykobakterielle Therapie wurde in Kombinationstherapien (meistens ohne Makrolide) durchgeführt.

Im Zeitraum 3 (Erstmanifestationen wurden zwischen 1992 und 1996 festgestellt) überlebte die Hälfte der Patienten 573 Tage (bzw. 19,1 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 3 oben und Tabelle 21 unten).

In diesem Zeitraum wurden in der antiretroviralen Therapie Kombinationen mit 2 Nukleosidanaloga (DDI, DDC, 3TC, D4T sowie AZT) eingesetzt. Eine antimykobakterielle Therapie wurde in Kombinationstherapien (in der Regel mit Makroliden) durchgeführt.

Im Zeitraum 4 (Erstmanifestationen der Patienten zwischen 1997 und 2002) überlebten 50 % der Patienten mehr als 1080 Tage (bzw. 36 Monate) nach Diagnose der Erstmanifestation (siehe Graphik 3 oben und Tabelle 21 unten).

In diesem Zeitraum wurde die HAART als Kombinationstherapie mit Proteinaseinhibitoren (und später auch mit nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) als antiretrovirale Therapie eingesetzt. Eine antimykobakterielle Therapie wurde in Kombinationstherapien (immer mit Makroliden) durchgeführt.

Auch in dieser Graphik der Überlebenszeit der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung wird ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit in den 4 Zeiträumen deutlich.

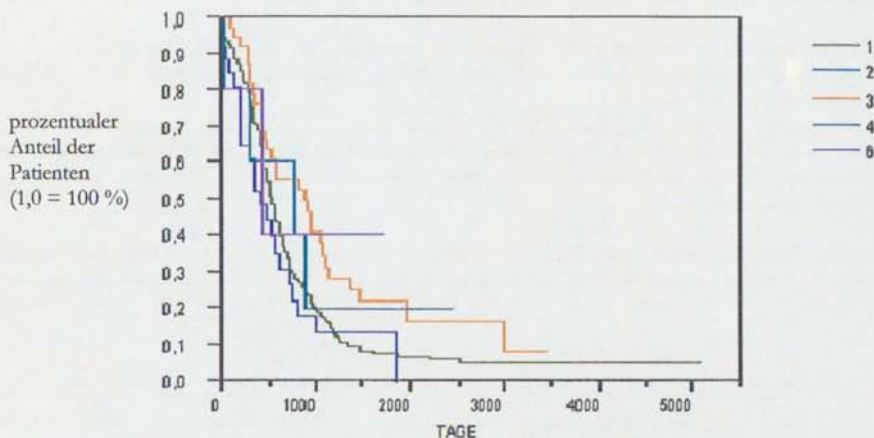
Zeitraum	1	2	3	4
25 % der Pat. gestorben nach	nicht feststellbar	316 Tagen	330 Tagen	440 Tagen
50 % der Pat. gestorben nach	46 Tagen	511 Tagen	573 Tagen	1080 Tagen
75 % der Pat. gestorben nach	nicht feststellbar	777 Tagen	980 Tagen	> 2000 Tagen

Tabelle 21: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die in der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach Zeitraumgruppen).

Im Vergleich der Überlebenszeiten der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung mit dem Gesamt-AIDS-Kollektiv an der Universitätsklinik Frankfurt am Main (siehe Graphiken 2 und 3 sowie Tabellen 20 und 21) wird deutlich, dass die Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung in den Zeiträumen 2 und 3 (1987 bis 1996) im Schnitt 120 bzw. 88 Tage länger lebten als die Gesamt-AIDS-Patienten. Im Zeitraum 4 (1997 bis 2002) kehrte sich dieses Verhältnis jedoch um: In diesem Zeitraum lebten die disseminiert an MAI erkrankten Patienten im Durchschnitt mehr als 2000 Tage kürzer als die Gesamt-AIDS-Patienten.

Im Zeitraum 1 (1982 bis 1986) war ein sinnvoller Vergleich der Überlebenszeiten nicht möglich, da in diesem Zeitraum nur 2 Patienten disseminiert an MAI erkrankt waren.

3.2.9. Überlebenszeiten bezüglich der Infektionsmodi



Test zwischen 6 Infektionsmodi

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	8,6534	5	0,1237
Wilcoxon	8,4676	5	0,1323

Graphik 4: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (bezogen auf die Infektionsmodi), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Kurve 1 bildet die Überlebenszeiten der disseminiert an MAI erkrankten Patienten, deren Infektionsmodus Homosexualität war, ab. Diese Patientengruppe war insgesamt die größte. Die Hälfte der Patienten mit diesem Infektionsmodus war nach 542 Tagen (bzw. 18,1 Monaten) nach der Erstmanifestation verstorben (siehe Graphik 4 oben und Tabelle 22 unten).

Kurve 2 bildet die Überlebenszeiten der disseminiert an MAI erkrankten Patienten, deren Infektionsmodus intravenöser Drogenabusus war, ab. Die Hälfte der Patienten mit diesem Infektionsmodus war nach 395 Tagen (bzw. 13,2 Monaten) nach der Erstmanifestation verstorben (siehe Graphik 4 oben und Tabelle 22 unten).

Kurve 3 bildet die Überlebenszeiten der disseminiert an MAI erkrankten Patienten, deren Infektionsmodus Heterosexualität war, ab. Die Hälfte der Patienten mit diesem Infektionsmodus war nach 890 Tagen (bzw. 29,7 Monaten) nach der Erstmanifestation verstorben (siehe Graphik 4 oben und Tabelle 22 unten).

Kurve 4 bildet die Überlebenszeiten der disseminiert an MAI erkrankten Patienten, deren Infektionsmodus die Übertragung von Blutprodukten war, ab. Dies war die kleinste Patientengruppe.

Kurve 6 bildet die Überlebenszeiten der disseminiert an MAI erkrankten Patienten, deren Infektionsmodus die Herkunft aus Endemiegebieten war, ab. Auch dies war eine sehr kleine Patientengruppe.

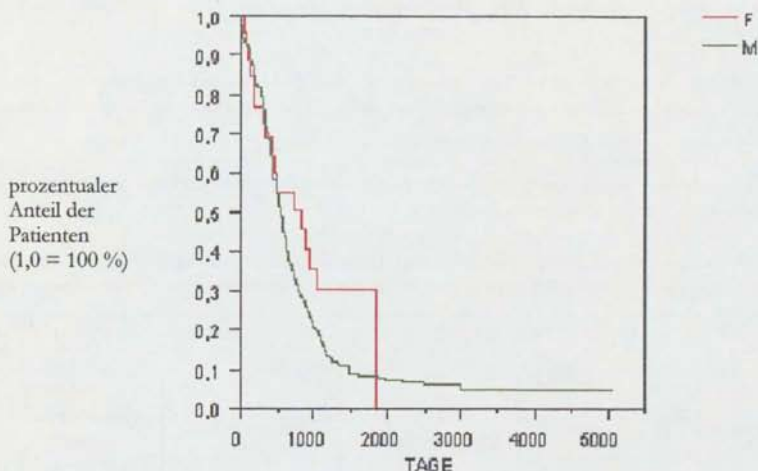
Aufgrund der geringen Anzahl kann bei diesen beiden Patientenuntergruppen keine sinnvolle durchschnittliche Überlebenszeit errechnet werden.

Insgesamt ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den Infektionsmodi, jedoch ist auffällig, dass die Überlebenszeit der Patienten mit intravenösem Drogenabusus am kürzesten war.

Infektionsmodus	Homosexuell	I.v. Drogenabusus	Heterosexuell	andere (Blutprodukte oder Endemiegebiet)
25 % der Pat. gestorben nach	328 Tagen	191 Tagen	380 Tagen	zu geringe Anzahl
50 % der Pat. gestorben nach	542 Tagen	395 Tagen	890 Tagen	zu geringe Anzahl
75 % der Pat. gestorben nach	880 Tagen	740 Tagen	1390 Tagen	zu geringe Anzahl

Tabelle 22: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die an der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach Infektionsmodi).

3.2.10. Geschlechtsspezifische Überlebenszeiten



Test	Geschlechtsspezifischer Test		
	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	2,7308	1	0,0984
Wilcoxon	0,9002	1	0,3427

Graphik 5: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (bezogen auf das Geschlecht), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Die geschlechtsspezifischen Überlebenszeiten wiesen **keinen statistisch signifikanten Unterschied** auf. Kurve F bildet die Überlebenszeiten der Frauen unter den disseminiert an MAI erkrankten Patienten ab. Diese Patientengruppe war die kleinere. Die Hälfte der weiblichen Patienten war nach 740 Tagen (bzw. 24,7 Monaten) nach der Erstmanifestation verstorben. Kurve M bildet die Überlebenszeiten der Männer unter den disseminiert an MAI erkrankten Patienten ab. Diese Patientengruppe war die größere.

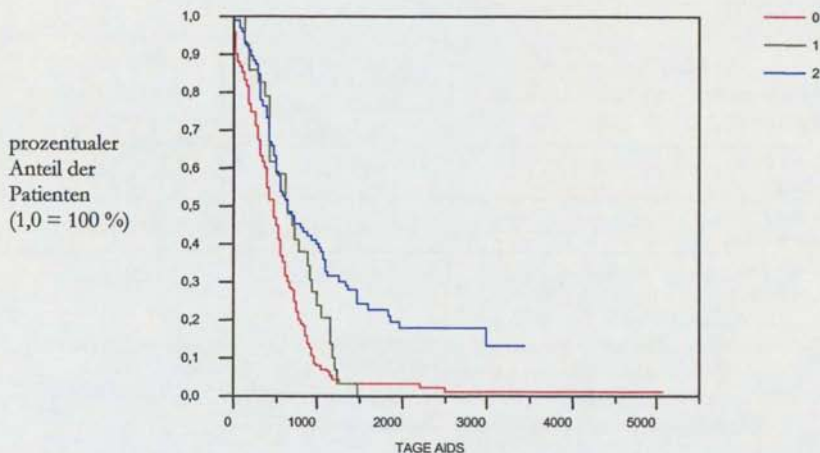
Die Hälfte der Patienten mit diesem Infektionsmodus war nach 543 Tagen (bzw. 18,1 Monaten) nach der Erstmanifestation verstorben (siehe Graphik 5 oben und Tabelle 23 unten).

Geschlecht	weiblich	männlich
25 % der Pat. gestorben nach	280 Tagen	327 Tagen
50 % der Pat. gestorben nach	740 Tagen	543 Tagen
75 % der Pat. gestorben nach	nicht feststellbar	922 Tagen

Tabelle 23: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die in der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach Geschlecht).

3.2.11. Überlebenszeiten der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung

(bezogen auf das antimykobakterielle Therapieschema: ohne Therapie, ohne Makrolidtherapie, mit Makrolidtherapie)



Test zwischen antimykobakteriellen Therapieschemata

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	30,7571	2	<,0001
Wilcoxon	20,9731	2	<,0001

(Kurve 0 stellt die Überlebenszeiten der Patienten ohne Therapie dar, Kurve 1 die Überlebenszeiten der Patienten mit Kombinationstherapie ohne Makrolide und Kurve 2 die Überlebenszeiten der Patienten mit Makrolidtherapie)

Graphik 6: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (bezogen auf die antimykobakterielle Therapieform), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Disseminiert an MAI erkrankte Patienten, die keine antimykobakterielle Therapie erhielten, überlebten durchschnittlich 482 Tage (entsprechend 16,1 Monaten) nach der Diagnosestellung (siehe Kurve 0 oben und Tabelle 24 unten). Patienten, die eine Kombinationstherapie (aber ohne Makrolide) erhielten (Kurve 1), überlebten dagegen durchschnittlich 640 Tage (21,3 Monate) und Patienten, die mit einer Kombinationstherapie mit Makroliden behandelt worden waren (Kurve 2), überlebten 647 Tage (21,6 Monate) im Durchschnitt (siehe Graphik 6 oben und Tabelle 24 unten).

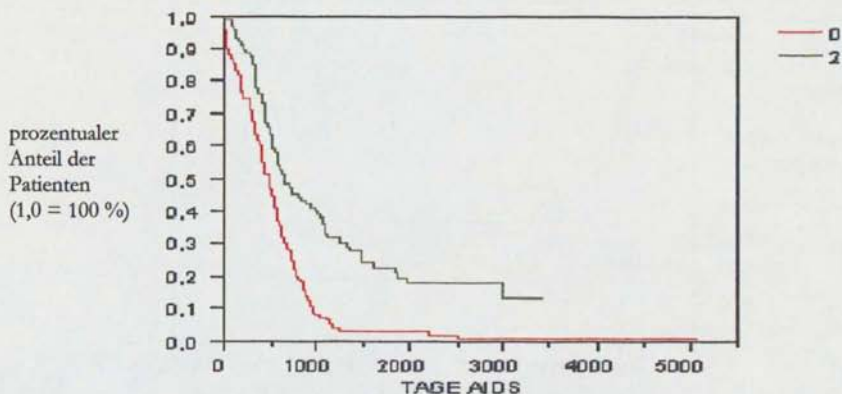
Im Gesamtvergleich entspricht das also keiner wesentlich verlängerten durchschnittlichen Überlebenszeit.

Auffallend ist jedoch beim Verfolgen der Kurven, dass die 25 % der am längsten noch überlebenden Patienten einen sehr deutlichen Benefit von der Makrolidtherapie hatten: Diese überlebten nämlich fast doppelt so lange wie die Patienten ohne Therapie (1476 gegenüber 743 Tagen bzw. 49,2 Monate gegenüber 24,8 Monaten) und hatten immerhin noch eine um 1/3 verlängerte Überlebenszeit gegenüber den Patienten, die eine Kombinationstherapie ohne Makrolide erhielten (49,2 gegenüber 33 Monaten) (siehe Graphik 6 oben und Tabelle 24 unten).

antimykobakterielle Therapieform	Ohne Therapie (Kurve 0)	Kombinationstherapie ohne Makrolide (Kurve 1)	Makrolid-Therapie (Kurve 2)
25 % der Pat. gestorben nach	240 Tagen	429 Tagen	412 Tagen
50 % der Pat. gestorben nach	482 Tagen	640 Tagen	647 Tagen
75 % der Pat. gestorben nach	743 Tagen	990 Tagen	1476 Tagen

Tabelle 24: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die in der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach antimykobakterieller Therapieform).

3.2.12. Vergleich der Überlebenszeiten der MAI-Patienten mit disseminierter Erkrankung (ohne Therapie und mit Makrolid-Kombinationstherapie)



Überlebenskurven mit Makrolidtherapie und ohne Therapie

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	27,5927	1	<,0001
Wilcoxon	18,3391	1	<,0001

(Kurve 0 stellt die Überlebenszeiten der Patienten ohne Therapie dar und Kurve 2 die Überlebenszeiten der Patienten mit Makrolidtherapie)

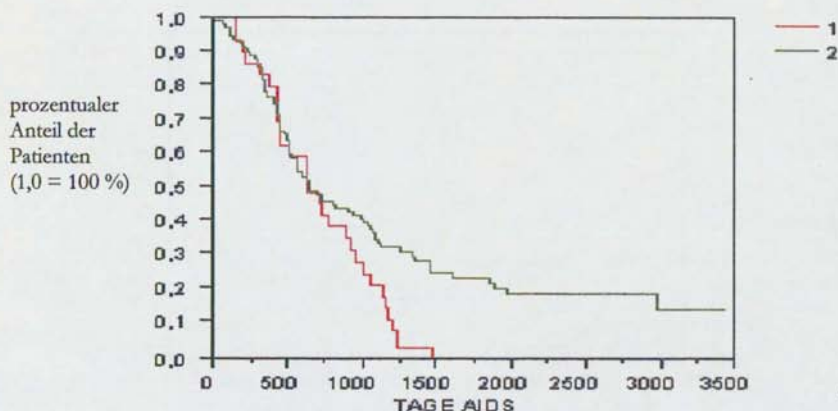
Graphik 7: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (ohne Therapie und mit Makrolidkombinationstherapie), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Vergleicht man nun die beiden Überlebenskurven der Patienten ohne Therapie und die der Patienten mit Makrolidtherapie, so wird deutlich, dass für die behandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil besteht: $\frac{1}{4}$ der Patienten ohne Therapie starb nach 240 Tagen (8 Monaten), $\frac{1}{4}$ der Patienten mit Makrolidtherapie starb jedoch erst nach 412 Tagen (13,7 Monaten).

Ab der Hälfte der Patienten wird der Unterschied in der verbleibenden Lebensspanne noch deutlicher: Ohne Therapie verstarb die Hälfte der Patienten nach 482 Tagen (oder 16,1 Monaten) und mit Makrolidtherapie nach 647 Tagen (oder 21,6 Monaten). Immerhin noch 25 % der Patienten überlebten mehr als 743 Tage (oder 24,8 Monate) ohne Therapie, mit Makrolidtherapie überlebten die letzten 25 % der Patienten 1476 Tage (oder 49,2 Monate).

Im Vergleich dieser beiden Kurven besteht ein **signifikanter Unterschied** (siehe Graphik 7 oben). Mit der Makrolidtherapie überlebten die disseminiert an MAI erkrankten AIDS-Patienten annähernd doppelt so lange wie ohne Therapie.

3.2.13. Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (Kombinationstherapie mit und ohne Makrolide)



Überlebenskurven mit und ohne Makrolidtherapie

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	4,6623	1	0,0308
Wilcoxon	0,8463	1	0,3576

(Kurve 1 stellt die Überlebenszeiten der Patienten mit Kombinationstherapie ohne Makrolide dar und Kurve 2 die Überlebenszeiten der Patienten mit Makrolidtherapie)

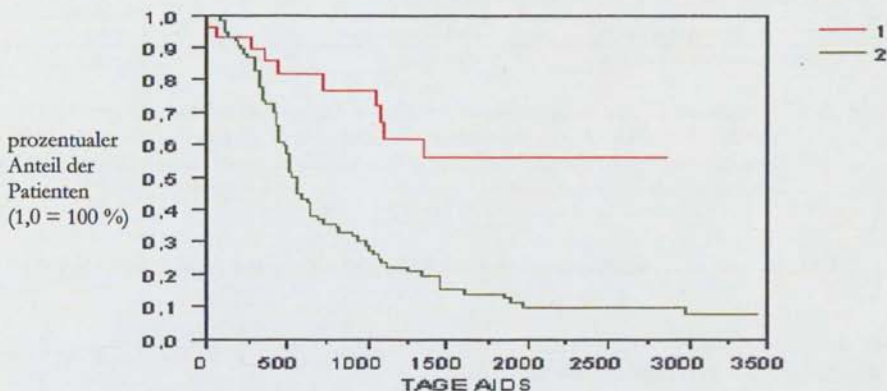
Graphik 8: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (Kombinationstherapie ohne und mit Makrolide), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Betrachtet man die zwei verschiedenen antimykobakteriellen Therapieschemata, so ist zu erkennen, dass sich die beiden Kurven im Anfangsteil fast überlappen. Nachdem aber circa 50 % beider Patientenkollektive verstorben waren, wird dann ein Überlebensvorteil für die Patienten mit Makrolidtherapie deutlich (siehe Graphik 8 oben).

Insgesamt besteht zwischen den beiden antimykobakteriellen Therapieformen **kein statistisch signifikanter Unterschied** bezogen auf die Überlebenszeit der Patienten.

3.2.14. Überlebenszeiten der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung

(bezogen auf die
antiretrovirale Therapie: mit und ohne HAARTherapie)



Überlebenskurven mit und ohne HAART

Test	Chi-Square	DF	Prob > ChiSq
Log-Rank	14,6397	1	0,0001
Wilcoxon	10,4799	1	0,0012

(Kurve 1 stellt die Überlebenszeiten der Patienten mit HAART und Kurve 2 die Überlebenszeiten der Patienten ohne HAART dar)

Graphik 9: Überlebenszeiten (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung (bezogen auf die antiretrovirale Therapieform: mit und ohne HAART), die von 1982 bis 2002 an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

Im Vergleich der Überlebenskurven von AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung wird ein **hoch signifikanter Unterschied** deutlich zwischen den Patienten, die mit HAART und denen, die ohne HAART (bzw. in der Zeit vor HAART) behandelt wurden.

¼ der Patienten, die ohne HAART behandelt wurden, verstarb nach 345 Tagen (oder 11,5 Monaten), ¼ der Patienten, die mit HAART behandelt wurden, verstarb erst nach der 3fachen Zeit (1010 Tagen bzw. 33,7 Monaten) (siehe Graphik 9 oben und Tabelle 25 unten).

Der Unterschied wird im weiteren noch deutlicher, 50 % der Patienten ohne HAART waren nach 543 Tagen (bzw. 18,1 Monaten) verstorben, 50 % der Patienten mit HAART waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht verstorben (überlebten also länger als 2500 Tage oder 83,3 Monate).

Im Vergleich der Überlebenskurven der Patienten mit den 2 verschiedenen antimykobakteriellen Therapieschemata und bezüglich unterschiedlicher antiretroviraler Therapien besteht für die

Patienten mit HAART ein hochsignifikanter Unterschied. Bei den antimykobakteriellen Therapien ist der Überlebensvorteil wesentlich geringer ausgeprägt feststellbar.

antiretrovirale Therapieform	HAART	Ohne HAART
25 % der Pat. gestorben nach	1010 Tagen	345 Tagen
50 % der Pat. gestorben nach	> 2500 Tagen	543 Tagen
75 % der Pat. gestorben nach	> 2500 Tagen	1082 Tagen

Tabelle 25: Errechnete Überlebenszeit anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve (in Tagen) der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung, die in der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen 1982 und 2002 behandelt wurden (unterteilt nach antiretroviraler Therapieform).

3.3 AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung in den Jahren 2000 bis 2002

In den Jahren 2000 bis 2002 erkrankten noch insgesamt 9 Patienten (3,3 % von insgesamt 271 disseminiert an MAI erkrankten Patienten) an MAI.

Darunter waren 7 männliche und 2 weibliche Patienten, bei 2 Patienten bestand als Infektionsmodus Homosexualität, bei 3 i.v. Drogenabusus, bei 2 Heterosexualität und 2 Patienten stammten aus einem Endemiegebiet. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren 2 Patienten davon verstorben, beide i.v. drogenabhängig.

Als Erstmanifestation waren unter diesen 9 Patienten 3 an disseminierter MAI-Erkrankung erkrankt, ebenfalls 3 Patienten an Pneumocystis carinii Pneumonie, 2 an Soor-Ösophagitis und ein Patient an Kaposi-Sarkom.

Außer den 3 Patienten, bei denen die disseminierte MAI-Erkrankung die Erstmanifestation von AIDS darstellte, erlitten weitere 4 Patienten eine disseminierte MAI-Erkrankung innerhalb von 3 bis 8 Wochen nach ihrer Erstmanifestation; die anderen beiden Patienten entwickelten die disseminierte MAI-Erkrankung nach 7 Monaten bzw. nach 2 Jahren nach ihrer Erstmanifestation. Bei dem einen Patienten davon war die HAART nicht erfolgreich gewesen, so dass die CD4-Zahl trotz HAART abfiel und die Viruslast anstieg. Bei dem anderen war die HAART anfangs erfolgreich, später kam es jedoch zu einem erneuten Abfall der CD4-Zahl.

Eine antiretrovirale Therapie hatten 8 von 9 Patienten (88,9 %) erhalten, eine HAART hatten ebenfalls diese 8 von 9 Patienten (88,9%) erhalten. Ein Patient (11,1 %) von den 9 Patienten in diesen Jahren erhielt keine antiretrovirale und auch keine HAART aufgrund des sehr fortgeschrittenen Immundefekts. Bei 7 Patienten (77,8 %) war die antiretrovirale Therapie erfolgreich, so dass die CD4-Zahl auf über 100 % des Wertes bei Therapiebeginn anstieg.

Bei einem Patienten (11,1 %) gestaltete sich die antiretrovirale Therapie sehr schwierig aufgrund hoher HIV-Resistenzentwicklung.

Unter den 7 Patienten sank die Viruslast bei einem Patienten (14,3 %) unter 20/µl, bei einem weiteren (14,3 %) noch unter 500/µl, bei 4 Patienten (57,1 %) unter 1000/µl und bei einem Patienten (14,3 %) unter 10000/µl.

4. DISKUSSION

4.1. Epidemiologie

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Verlauf der disseminierten Erkrankung durch MAI bei HIV-infizierten Patienten und den Erfolg bzw. die Wirksamkeit der antimykobakteriellen Therapie bei disseminierter Erkrankung durch MAI bei HIV-infizierten Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Beobachtungszeitraum von 1982 bis 2002.

Es wurde eine sehr großes klinisches unizentrisches von 2673 AIDS-Patienten auf das Vorkommen und den Verlauf der disseminierten MAI-Erkrankung untersucht. Über den langen Zeitraum von 20 Jahren waren wesentliche Veränderungen hinsichtlich Diagnostik und Therapie der disseminierten MAI-Erkrankung und der HIV-Infektion feststellbar. Berücksichtigt wurde auch der Einfluss der antiretroviralen Therapie auf den Verlauf der Erkrankung.

Die Spezies MAI war im hier dargestellten Kollektiv der am häufigsten nachweisbare Erreger unter den atypischen Mykobakterien mit 50,1 % positiven Proben aus Körpermaterialien. Als zweithäufigster Erreger konnte *M. xenopi* nachgewiesen werden mit 9,1 % positiven Proben. In vergleichbaren Untersuchungen wurden entsprechende Ergebnisse mit MAI als häufigster Spezies beschrieben [28, 33, 54, 55, 61, 64, 82, 88, 102, 106, 108, 128, 129, 131, 143, 146].

Jedes Organ kann durch eine Infektion oder eine disseminierte Erkrankung mit MAI erkranken; in Proben aus Körpermaterialien des hier dargestellten Patientenkollektives wurde ein positiver Befund am häufigsten in Blutkulturen (entsprechend einer disseminierten Infektion) nachgewiesen, nämlich in 55,3 % aller positiven Proben. In vielen Fällen wurde die Infektion bei AIDS-Patienten allerdings erst post mortem nachgewiesen [61, 121].

Mykobakterielle Infektionen rufen bei hochgradiger Störung der zellulären Immunität das histologische Bild der mykobakteriellen Histiozytose hervor [134].

Im hier dargestellten Kollektiv wurden insgesamt 35,1% der disseminiert an MAI erkrankten Patienten obduziert. Bei den Obduktionen wurde deutlich, dass vor allem Leber, Milz und Knochenmark von MAI betroffen waren. Für die Bedeutung der Obduktionsergebnisse ist jedoch relevant, dass bei 16,1 % aller nicht therapierten Patienten mit positivem Blutkulturnachweis kein diesbezüglich pathologischer Befund zu erheben war.

In der Literatur wurde Ende der 80er/Anfang der 90er Jahre eine Häufigkeit von positiven Befunden mit disseminierter MAI-Erkrankung in bis zu 50 % unter allen Obduktionen und auch in 30 bis 50 % in untersuchten Blutkulturen von AIDS-Patienten beschrieben [68, 86, 91, 139].

In dem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren konnte in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv bei 17,6 % aller AIDS-Patienten eine Infektion und Erkrankung mit atypischen Mykobakterien nachgewiesen werden. Bei 57,7 % von diesen Patienten beziehungsweise 10,1 % aller in diesem Zeitraum behandelten AIDS-Patienten oder auch 3,9 % aller HIV-positiven Patienten war eine Mischinfektion und disseminierte Erkrankung mit *Mykobakterium avium* und *Mykobakterium intracellulare* (MAIKomplex) diagnostizierbar. Die Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung im Gesamtzeitraum betrug also 10,1 % bzw. 4,3/100PYF, somit lag im Frankfurter Raum eine

geringere Inzidenz im Vergleich zu den USA oder Finnland (s.u.) vor. Gegenüber anderen Ländern bestand jedoch eine höhere Inzidenz (Trinidad und Kenia [137]) im Frankfurter Raum. Gegenüber den afrikanischen Ländern könnte eine geringere Untersuchungshäufigkeit und eingeschränkte Diagnostik aufgrund der reduzierten finanziellen Möglichkeiten dieser Länder die Erklärung sein. Die Gesamtinzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung unter den AIDS-Patienten des hier untersuchten Kollektives war auch ohne Prophylaxe als eher niedrig einzuschätzen. Da im hier untersuchten Patientenkollektiv keine antimykobakterielle Prophylaxe durchgeführt wurde, ist die beobachtete Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung die „natürliche“ Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten im Frankfurter Einzugsgebiet.

Die Literaturangaben bezüglich der Häufigkeit von disseminierten MAI-Erkrankungen bei HIV-Patienten schwanken zwischen 2,4 % in Trinidad und Kenia [137] und 10,2 % [7] und 16,4% [14] in Spanien, 18 % in Edinburgh [51] bis zu 21 % in Boston, Finnland und New Hampshire [137] und 31 % in USA [2].

In einer Schweizer Studie [87] bestätigte sich in deren Kollektiv ebenfalls die (verglichen mit den USA) geringere Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung.

In Frankreich [3] betrug die MAI-Inzidenz vor HAART 13,4/100PYF und nach 1996 dann 2,6/100PYF, in einer anderen Studie [89] 11,6 % vor und 4,4 % nach HAART, in England [71] 1,6/100PYF vor bzw. 1,3/100PYF nach HAART, in Italien [135] betrug sie vor HAART 3,7/100PYF und nach HAART 0,9/100PYF. In Autopsien [97] wurde in Italien eine Häufigkeit von 11% gefunden. In Schweden [107] entwickelten 15 % der AIDS-Patienten eine disseminierte MAI-Erkrankung (siehe hierzu auch die Übersicht in Tabelle 27).

Generell werden in Europa mehrere distinkte geographische Großräume unterschieden (aufgrund der unterschiedlichen Hauptinfektionsmodi für die HIV- bzw. AIDS-Infektion). Diese umfassen einerseits den westeuropäischen Norden (mit Nordfrankreich) mit Homo- oder Bisexualität als häufigstem Infektionsmodus, andererseits die Mittelmeeranrainerstaaten mit vor allem drogenabhängigen Patienten und einer Mittelstellung von Österreich und der Schweiz.

In Europa besteht ein Nord-Süd-Gefälle (bezogen auf die MAI-Erkrankungsinzidenz), wobei in den nördlichen Ländern eine höhere Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung auffällt [83], in den südlichen Ländern ist die Tuberkulose weiter verbreitet bei einer insgesamt höheren Anzahl von i.v. drogenabhängigen AIDS-Patienten.

Bezüglich der Herkunftsregion stammte die überwiegende Zahl der disseminiert an MAI erkrankten Patienten des hier untersuchten Kollektives aus Deutschland mit 81,9 % aller erkrankten AIDS-Patienten. Andere Regionen waren deutlich geringer vertreten, z. B. USA/Kanada mit 5,2 % der Patienten, Südeuropa mit 4,4 % oder Entwicklungsländer mit 4,1 % der Patienten. Im Vergleich waren Deutsche in 78 % im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main vertreten, Patienten aus Entwicklungsländern mit 7,9 % und aus Südeuropa mit 7,5 % (aus USA/Kanada stammten hingegen nur 3,1 % der Gesamt-AIDS-Patienten).

Weltweit gesehen lebt der Hauptanteil der HIV-infizierten und AIDS-kranken Patienten mit ca. 68 % in Afrika, 20 % in Asien, weniger als 3 % in Nord-Amerika und weniger als 2 % in Westeuropa [75].

Auch in unserem untersuchten Patientenkollektiv konnten wir eine - der Literatur entsprechende - höhere Prävalenz von MAI-Infektionen z. B. der Patienten aus den USA gegenüber denen aus der Bundesrepublik feststellen. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Autoren zeigen auch unsere Untersuchungen, dass die unterschiedliche Prävalenz von disseminierten MAI-Infektionen auf

geographische Bedingungen und z.B. weniger auf mögliche unterschiedliche Untersuchungsbedingungen zurückzuführen sind. So erscheint es nicht verwunderlich, dass das *M. avium* (Battey-Bacillus) erstmals in den USA im Battey-Sanatorium, Georgia, isoliert wurde und AIDS-Patienten weltweit mit ihrem gleichförmigen zellulären Immundefekt gleichsam Indikatoren für das unterschiedliche Vorkommen dieser Mykobakterien-Spezies sind!

In den ersten Jahren wurde im Kollektiv der AIDS-Patienten an der Universität Frankfurt am Main eine deutliche Zunahme der disseminierten Erkrankung mit MAI von 7/Jahr im Jahr 1987 (5,6 %) bis auf maximal 43/Jahr im Jahr 1989 (Höhepunkt: 20,1 %) registriert.

Die Zahl der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung nahm im Zeitraum 2 (seit 1987) mit der nun zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapie (AZT) zu, da hierdurch eine Lebensverlängerung erzielt werden konnte und vermutlich eine bestimmte Lebensdauer zum Auftreten einer Sekundärmanifestation der AIDS-Erkrankung mit zunehmendem Immundefekt benötigt wird.

Da im Verlauf auch die Diagnostik bezüglich der disseminierten MAI-Erkrankung verbessert wurde (PCR-Gensonde), kann dies ebenfalls zusätzlich zu einem Anstieg der Inzidenz dieser Erkrankung geführt haben.

Seit 1996 nahm die Inzidenz der disseminierten Erkrankung mit MAI im Kollektiv der AIDS-Patienten an der Universität Frankfurt am Main, zeitgleich mit der Einführung der hochpotenten antiretroviralen Therapie mit Proteinaseninhibitoren (HAART), rapide ab auf 10/Jahr (entsprechend 6,2 %) im Jahre 1996 und zuletzt 3/Jahr im Jahr 2002 (entsprechend 4,9 %).

Dieser deutliche Rückgang der Inzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass unter HAART das Immunsystem so gestärkt wird, dass der für die disseminierte MAI-Erkrankung benötigte schwere Immundefekt mit einer CD4-Zahl unter 100 nur noch äußerst selten auftritt oder für mehrere Jahre hinausgeschoben werden kann.

Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten Studien in Paris[77], Rom [135], San Francisco[62] und Kanada [126] in denen festgestellt wurde, dass es erst nach Einführung der antiretroviralen Therapie mit Proteinaseninhibitoren gelang, die Inzidenz der disseminierten Erkrankung mit MAI deutlich zu senken.

Zusammengefasst lassen diese Ergebnisse mit einer Zunahme der Prävalenz der disseminierten MAI-Erkrankungen bis zum Jahre 1989 bzw. einem hohen Niveau bis zum Jahre 1995 den Schluss zu, dass dies zunächst eine Folge des längeren Überlebens der Patienten unter den Bedingungen eines kaum korrigierbaren, fortbestehenden schweren Immundefektes war. Die Einführung einer wirksamen PCP-Prophylaxe mit Einführung der HIV-Mono- und später -zweifachtherapie führten zu einer nachweislichen Verdopplung der Überlebenszeit nach AIDS, vermochten jedoch nicht anhaltend den zellulären Immundefekt zu verbessern. Erst mit Einführung von HAART zeigt sich ein dramatischer Rückgang der Neuinfektionen trotz einer um mehr als das zehnfache verlängerten Überlebenszeit der Patienten nach AIDS, die nahezu ausschließlich auf eine geringere Empfänglichkeit der Patienten für eine disseminierte MAI-Infektion zurückgeführt werden kann. Dieser Schluss ist deshalb möglich, da sich zum einen bis auf die antiretrovirale Therapie die Bedingungen in dieser Zeit nicht verändert haben und vor allem, weil das „Frankfurter Kollektiv“ eines der wenigen Patientenkollektive ist, in dem konsequent zu keinem Zeitpunkt eine MAI-Prophylaxe durchgeführt wurde!

Zusätzlich zu den dargestellten geographischen Unterschieden ergab unsere epidemiologische Analyse auch Unterschiede der disseminiert an MAI erkrankten Patienten bezüglich des

Geschlechts. Bezogen auf alle AIDS-Patienten erkrankten gegenüber 10,7 % aller Männer nur 6,9 % aller Frauen an einer disseminierten MAI-Erkrankung.

Bezüglich des Infektionsmodus war feststellbar, dass hauptsächlich homosexuelle Männer an der disseminierten MAI-Erkrankung litten: 72,3 % homosexuelle Männer gegenüber 9,6 % intravenös Drogenabhängigen und 14,0 % der Patienten mit dem Modus Heterosexualität. Bezogen auf das Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten entsprach das 11,1 % von allen homosexuellen AIDS-Patienten sowie 5,7 % aller i.v. drogenabhängigen AIDS-Patienten und 11,0 % aller heterosexuellen AIDS-Patienten.

Bei der Altersverteilung im hier untersuchten Kollektiv ergab sich folgendes Bild: Die Mehrzahl der AIDS-Patienten mit einer disseminierten Erkrankung durch MAI (50,6 %) war zwischen 30 und 39 Jahre alt, genauso war diese Gruppe der 30 bis 39jährigen Patienten auch die größte Gruppe unter allen AIDS-Patienten in Frankfurt am Main mit 44,4 %. Dies entspricht auch der Altersverteilung der Erstmanifestation der AIDS-Patienten in Deutschland [6, 38, 74]. Weltweit dagegen ist v.a. in Afrika die Zahl der 15 bis 24jährigen Patienten ansteigend [21] und hier besonders bei Frauen [21, 47] aufgrund einer hohen Rate von Prostituierten [92].

Vor allem im Endstadium der AIDS-Erkrankung mit rapid progredientem Immundefekt bei einer CD4-Zahl von kleiner 100/ μ l sind disseminierte Infektionen mit MAI zunehmend feststellbar [15, 44, 45, 48, 58, 98, 111, 114]. Auch in unserem untersuchten Kollektiv betrug die durchschnittliche CD4-Lymphozytenzahl der Patienten 21/ μ l. 95,95 % der disseminiert durch MAI erkrankten Patienten hatten zum Zeitpunkt des Auftretens dieser Erkrankung weniger als oder gerade eben 100 CD4-Lymphozyten/ μ l. Dies ist in Übereinstimmung mit vielen anderen Studien, bei denen zum Teil sogar noch niedrigere CD4-Zellzahlen ermittelt wurden, feststellbar.

Diese Ergebnisse haben wesentlichen Einfluss auf den international kontrovers diskutierten besten Zeitpunkt für den Beginn einer MAI-Prophylaxe. Wurde diese initial ab allen Werten unter 100 CD4/ μ l empfohlen, so zeigte sich bald, dass vermutlich der Einsatz einer generellen MAI-Prophylaxe erst ab 50 CD4/ μ l gerechtfertigt ist. Für unser Kollektiv wären dann allerdings ca. 12 % aller disseminierten MAI-Erkrankungen nicht miterfasst worden ($n = 32 > 50$ CD4/ μ l).

Unter Abwägung der Kosten, des Nutzens mit hohen Durchbruchraten und wesentlicher Nebenwirkungen erscheint es allerdings gerechtfertigt, auch in Gebieten mit hoher Prävalenz den Zeitpunkt des Prophylaxebeginns auf Patienten mit sehr hohem Risikopotential (kleiner 50 CD4/ μ l) zu beschränken.

Die disseminierte Erkrankung durch MAI zählt zu den AIDS-definierenden Erkrankungen [20]. Als Erstmanifestation war sie im Kollektiv der AIDS-Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main nur bei 1,6 % der Patienten aufgetreten, als Zweit- oder Dritterkrankung dagegen bei 84,5 % der disseminiert an MAI erkrankten Patienten. Dies wurde auch in anderen Berichten bestätigt [15, 101].

Die häufigste Erstmanifestation im Gesamtkollektiv der hier behandelten AIDS-Patienten war die Pneumocystis carinii Pneumonie mit 29,4 % aller AIDS-Patienten, auch unter den Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung war die häufigste Erstmanifestation die Pneumocystis carinii Pneumonie mit 34,7 %, auch die zweithäufigste Erstmanifestation entsprach der des Gesamtkollektives der AIDS-Patienten (Kaposi-Sarkom mit 17,1 % bzw. 17,3 % unter den disseminiert an MAI erkrankten Patienten).

Unterschied man nun die Anzahl der Erstmanifestationen in den verschiedenen Zeiträumen, so wurde deutlich, dass die Häufigkeit der disseminierten MAI-Erkrankung prozentual gesehen als Erstmanifestation deutlich zunahm (bei insgesamt deutlich rückläufigen Zahlen von AIDS-Patienten) und die Pneumocystis carinii Pneumonie in dem Zeitraum 4 (1997 bis 2002) sogar mit 34,6 % gegenüber 26,9 % übertraf.

Auffällig war, dass die Erstmanifestation einer disseminierten Tuberkulose im Kollektiv der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung deutlich seltener vorkam (1,1 %) als im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten (nämlich 9,2 %). Möglicherweise war dies durch die Therapieschemata beider Erkrankungen mit teilweise ähnlichen oder gleichen Substanzen begründet (Ethambutol z.B.).

Ebenfalls auffällig war, dass Patienten mit Erstmanifestation durch Non-Hodgkin-Lymphome im Kollektiv der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung sehr selten vertreten waren (2,2 % im Gegensatz zu 6,8 % im Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten). Der Grund lag hier jedoch am ehesten an der deutlich schlechteren Prognose dieser Patienten mit insgesamt erheblich verkürzter Überlebenszeit, so dass eine Zweit- oder Drittmanifestation von AIDS nicht mehr auftrat.

4.2. Therapie

Wesentlicher Gegenstand der Untersuchung war es zum einen, die Wirksamkeit der antimykobakteriellen Therapie und zum anderen die Auswirkungen der antiretroviralen Therapie in Verbindung mit der antimykobakteriellen Therapie anhand eines im internationalen Vergleich sehr großen und repräsentativen Patientenkollektives im Verlauf bis heute zu untersuchen und mit den Ergebnissen anderer Gruppen zu vergleichen.

Im Vergleich zu vielen bekannten Studien mit Clarithromycin [24, 30, 35, 36, 42, 124, 142], Azithromycin [31, 42, 46, 142] oder Rifabutin [31, 36, 124] waren die Ergebnisse eher enttäuschend.

Im Unterschied zu vielen prospektiven Studien, in denen das Patientenkollektiv aufgrund vieler Ausschlusskriterien vorselektiert war [24, 42, 124, 127, 142], wurden in der hier vorgelegten Arbeit alle an der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelten HIV-infizierten Patienten miteingeschlossen. So fand hier z.B. auch die Gruppe der therapeutisch wenig complianten i.v. drogenabhängigen Patienten statistische Gewichtung (17,0 % der HIV-infizierten Patienten), die ebenfalls untersucht und ausgewertet wurden.

Außerdem befand sich das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv in einem fortgeschritteneren Stadium bezüglich der AIDS-Erkrankung mit einer Durchschnitts-CD4-Lymphozytenzahlen von 21/ μ l. Im Vergleich zu vielen Studien [24, 42, 124, 127, 142], bei denen die voraussichtliche Lebenserwartung der teilnehmenden Patienten mindestens 6 bis teils sogar 16 Wochen betragen musste und also präfinale und finale Patienten ausgeschlossen waren.

Von allen disseminiert an MAI erkrankten Patienten wurden im Frankfurter Raum 49,4 % nicht therapiert, 50,6 % erhielten verschiedene Therapiekombinationen. 10,0 % von diesen Patienten erhielten eine kürzer als 30 Tage andauernde Therapie.

Der Hauptanteil der therapierten Patienten waren homosexuelle Männer (68,6 %).

Eine dem heutigen Standard entsprechende Kombinationstherapie mit Makroliden erhielten 39,5 % der erkrankten Patienten, von denen allerdings 16,8 % weniger als 30 Tage behandelt wurden.

Betrachtet man ausschließlich homosexuelle Männer, die eine effektive Therapie über mehr als 30 Tage erhielten, so zeigte sich bei 47,9 % ein Therapieerfolg.

Bezüglich der Patientengruppe der Frauen war festzustellen, dass diese prozentual gesehen in höherem Maße als die Männer eine effektive Therapie erhielten (65,4% der Frauen gegenüber 49,0 % der Männer). Allerdings stellten die Frauen im Gesamtkollektiv eine erheblich kleinere Gruppe dar. Bei den Frauen erhielten in der Gruppe der therapierten Patienten 76,5 % eine mit länger als 30 Tagen effektive antimykobakterielle Therapie, ein Therapieerfolg stellte sich in dieser Gruppe jedoch nur bei 61,5 % ein.

Die Gruppe der i.v. drogenabhängigen Patienten hingegen wurde mit 46,2 % in deutlich geringerem Maße therapiert als alle anderen Risikogruppen (am ehesten aufgrund der in dieser Gruppe deutlich schlechteren Compliance). Von denen, die in dieser Gruppe therapiert wurden, erhielten jedoch $\frac{3}{4}$ eine mit mehr als 30 Tagen effektive Therapie, ein Therapieerfolg war immerhin noch bei 77,8 % dieser Patienten feststellbar.

So entstand der Eindruck, dass die Patientengruppen der Frauen und der i.v. drogenabhängigen Patienten auf die antimykobakterielle Therapie besser ansprachen als die homosexuellen Männer. Andererseits stellten diese Gruppen im Gesamtkollektiv der AIDS- und auch der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung nur jeweils eine kleine Gruppe dar, so dass die statistische Vergleichbarkeit der Prozentzahlen nur bedingt gegeben war.

In anderen Studien wurde auf diese Patientenuntergruppen nicht eingegangen, in der Mehrzahl der Studien wurden nur homosexuelle Männer untersucht bzw. diese machten den Hauptteil der Patienten aus.

Die Makrolidtherapie wurde in einem sehr hohen Prozentsatz aufgrund von Non-Compliance (30,9 %) und aufgrund von, meist gastrointestinalen, Nebenwirkungen in immerhin noch 9,4 % beendet (bei 4,0 % der Therapieabbrüche waren hepatotoxische Nebenwirkungen ursächlich). Auch in anderen Studien bestätigte sich dies [30, 35, 49, 51, 56]. Teilweise wurden auch gastrointestinale Nebenwirkungen in höherem Prozentsatz (27 % und sogar 66 %) angegeben [24, 42], die jedoch nicht immer zu einem Therapieabbruch führten.

Ein bakteriologischer Therapieerfolg konnte im Gesamtkollektiv aller im Frankfurter Raum behandelten Patienten unter Einschluss der verschiedenen Therapien bei 44,5 % der Patienten verzeichnet werden, hiervon waren 57,4 % homosexuelle Männer.

Im Kollektiv der mit Makroliden behandelten Patienten war ein bakteriologischer Therapieerfolg bei 53,3 % der Patienten nachweisbar, auch in diesem Kollektiv waren der größte Teil homosexuelle Männer mit 61,4 %

Unterteilt man nun die Patienten nach Zeiträumen, erhielt man im Zeitraum 1 keine statistisch verwertbare Aussage aufgrund der geringen Patientenanzahl.

Im Zeitraum 2 wurden 39,6 % der erkrankten Patienten therapiert: 34,1 % unter diesen mit und 65,9 % unter diesen Patienten ohne Makrolide. Bei 46,7 % der Patienten mit Makrolidtherapie und bei 13,8 % der Patienten ohne Makrolidtherapie wurde ein Therapieerfolg festgestellt.

In diesem Zeitraum war von den nicht therapierten Patienten bei 29,9 % MAI im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

Im Zeitraum 3 wurden 53,8 % der erkrankten Patienten therapiert: 98,6 % unter diesen Patienten erhielten eine Therapie mit Makroliden und 1,4 % der Patienten eine Therapie ohne Makrolide. Bei

51,4 % der Patienten mit Makroliden wurde ein Therapieerfolg festgestellt, bei dem einen Patienten ohne Makrolide war kein Therapieerfolg nachweisbar.
Von allen nicht therapierten Patienten in diesem Zeitraum war bei immerhin 19,7 % MAI im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

Im Zeitraum 4 wurde bei 36,4 % der Patienten ein Therapieerfolg festgestellt (alle wurden mit Makroliden therapiert).
Von allen nicht therapierten Patienten in diesem Zeitraum war bei 25 % MAI im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

Insgesamt blieben von allen nicht therapierten Patienten 75,4 % weiter positiv für die MAI-Erkrankung, 24,6 % dieser Patienten jedoch wurden auch ohne Therapie negativ bezüglich des MAI-Nachweises!

Auf diese Beobachtung der sogenannten „Spontanremission“ (negativer MAI-Nachweis ohne Therapie) wurde in keiner der vergleichbaren Studien eingegangen. Dieses Phänomen ließ sich auch durch die Obduktionsergebnisse bestätigen: Unter allen obduzierten und an MAI erkrankten Patienten war bei nur 14,7 % ein negativer Befund bezüglich der MAI-Erkrankung zu finden, von diesen Patienten wurden 71,4 % nicht antimykobakteriell therapiert, 28,6 % dieser Patienten erhielten eine Therapie mit Makroliden. Die Sektionen fanden zu 57,9 % überwiegend im Zeitraum 2 (1987 bis 1991) und zu 36,8 % im Zeitraum 3 (1992 bis 1996) statt.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass zumindest bei einem Teil der nachweislich an einer MAI-Infektion leidenden Patienten auch ohne antimykobakterielle Therapie und auch ohne HAART eine Spontanelimination der Erreger möglich ist oder es sich um passagere symptomatische Bakteriämien handelte, die noch keine histologisch nachweisbaren Organinfiltrationen zur Folge hatten. Da der Zeitraum von erstem Nachweis bis zur histologischen Überprüfung mittels Obduktion zwischen (in den meisten Fällen) 2-3 Wochen und (in 1-2 wenigen Fällen) bis zu 10 Monaten bei den Patienten lag, ist letzteres am wahrscheinlichsten.

Im Vergleich der Überlebenszeiten der AIDS-Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung unterteilt nach dem antimykobakteriellen Therapieschema wurde ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit Makrolid-Therapie gegenüber den Patienten ohne antimykobakterielle Therapie deutlich, jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit Makrolid-Therapie gegenüber den Patienten mit einer Kombinationstherapie ohne Makrolide.

In der letzten Hälfte der Überlebenskurven der antimykobakteriellen Kombinationstherapien mit und ohne Makrolide (in der die Kurven auseinandergehen; siehe Seite 56) befanden sich zum einen sehr schwer erkrankte Patienten, zum anderen aber Patienten, die schon aufgrund der antiretroviralen Therapie einen Überlebensvorteil hatten.

In der Graphik der Überlebenszeiten für das Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main wurde für den Zeitraum 4 (1997 bis 2002) ein deutlicher Vorteil sichtbar: Die durchschnittlichen Überlebenszeiten der Patienten nach der Erstmanifestation hatten sich gegenüber den Jahren 1982 bis 1986 um mehr als **16fache** verlängert!

Auch unter den disseminiert an MAI erkrankten Patienten war das feststellbar:

Die Patienten im Zeitraum 4 (1997 bis 2002, mit HAART) überlebten durchschnittlich eine um mehr als das **10fache** verlängerte Zeit nach ihrer Erstmanifestation als in den Jahren 1982 bis 1986.

Die disseminierte MAI-Erkrankung hatte in allen Zeiträumen (mit und ohne HAART) einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.

Hinsichtlich der Subgruppen Geschlecht und Infektionsmodus bildeten sich die Überlebenszeiten ähnlich ab.

Auch nach Einführung der Makrolide in die MAI-Therapie (1991) konnten diese die Überlebenszeit nicht wesentlich beeinflussen.

Dies bestätigte sich teilweise auch in der Literatur [14], jedoch ergaben viele (amerikanische und französische) Studien einen deutlicheren Benefit durch die Makrolidtherapie [24, 31, 32, 35, 36, 42, 124, 142]. In diesen randomisierten Studien wurden immerhin **Eradikationen von MAI** durch die Makrolidtherapie in 65% [24] über 85,7 % [142] bis zu 94 % [35] % erzielt, wohingegen dies im **hier untersuchten Kollektiv** nur in **53,3 %** erreicht werden konnte.

Bei der Beurteilung der Therapieerfolge in unserem Patientenkollektiv gegenüber diesen Studienergebnissen ist zu berücksichtigen, dass diese bei einem Patientenkollektiv erreicht werden konnten, das nicht in speziellen Studien ausgewählt und überwacht wurde und somit eher der „realen Welt“ der Therapie entspricht. Dennoch sind diese Ergebnisse, bei denen nur etwa jeder zweite Patient (53 %) von der MAI-Therapie profitiert, insgesamt ermutigend, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass es zum einen offensichtlich bei ca. 10 % der Patienten zu einer spontanen Remission bzw. Eradikation (ohne Therapie) der MAI-Infektion kommt und dieser Erfolg nur unter zusätzlicher, begleitender antiretroviraler Therapie zu erzielen ist.

Die Form der Kombinationstherapie mit Makroliden in der Behandlung der disseminierten MAI-Erkrankung wurde seit 1991 eingesetzt. In der seitdem vergangenen Zeit von über 10 Jahren wurde die antiretrovirale Therapie entscheidend verändert, weiterentwickelt und verbessert, so dass der Therapieerfolg der Patienten seit dieser Zeit weniger auf die antimykobakterielle Therapie, als vielmehr auf die weiterentwickelte effektivere antiretrovirale Therapie zurückzuführen ist.

Ein **hochsignifikanter** Überlebensvorteil bezüglich der Überlebenszeit ergab sich jedoch im Vergleich der an MAI erkrankten Patienten mit HAART gegenüber denen ohne HAART, wahrscheinlich aufgrund der hierdurch erzielten Immunrekonstitution.

Dies wurde auch in der Literatur mehrfach beschrieben [1, 27, 32, 52, 56, 63, 98, 103, 112].

Selbstverständlich gelten hinsichtlich der Aussagefähigkeit der ermittelten Therapieergebnisse die üblichen Limitierungen einer retrospektiven, bzw. therapiebegleitenden Studie: So wurden die üblichen Kontrolluntersuchungen zwar methodisch immer gleich ausgeführt, jedoch nicht nach einem festdefinierten Zeitplan, so dass ein Ansprechen oder Versagen der Therapie nur über große Zeitabschnitte (1-3 Monate) hin untersucht werden konnte und vielfach Bestätigungsuntersuchungen einmal gewonnener Ergebnisse nicht erfolgten. Auch wurden Therapieentscheidungen der individuellen Beurteilung der behandelnden Ärzte überlassen, wenn auch die Regeln der „good clinical practice“ bzw. die jeweils international üblichen Therapiestandards eingehalten wurden. Aus diesen Gründen ist es nicht möglich, z.B. konkrete Aussagen über die Wirksamkeit spezieller HIV- oder mykobakterieller Therapieschemata zu treffen, die über allgemeine Aussagen wie mit und ohne HAART oder mit und ohne Makrolidtherapie hinausgehen.

Ein weiterer wesentlicher Faktor, der die Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen beeinflusst, ist selbstverständlich die Compliance der Patienten, die bereits in prospektiven Studien nur schwierig und in retrospektiven Untersuchungen wie dieser nahezu nicht beurteilt werden kann. Da bereits hinsichtlich der HIV-Therapie bekannt ist, dass die fehlende Adhearance wesentlich für das Versagen vieler Behandlungen verantwortlich ist, muss davon ausgegangen werden, dass jede

zusätzliche therapeutische Intervention wie z.B. eine MAI-Behandlung die Compliance der Patienten insgesamt nicht verbessert. Auch dies kann also wesentlich mit zu einem Therapieversagen beigetragen haben, ohne dass dies im Rahmen dieser Untersuchung ermittelt werden könnte.

Die Auswertung bezüglich der Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen in den Zeiträumen ergab in den Zeiträumen 2 und 3 (Zeitraum von 1987 bis 1996) eine deutlich verlängerte Überlebenszeit der Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung gegenüber dem Gesamtkollektiv der AIDS-Patienten, im Zeitraum 4 (1997 bis 2002) jedoch eine verlängerte Überlebenszeit des Gesamtkollektives der AIDS-Patienten gegenüber den Patienten mit disseminierter MAI-Erkrankung. Daraus lässt sich schließen, dass die Patienten, die in diesem Zeitraum noch disseminiert an MAI erkrankten, entweder weniger von HAART profitierten als die anderen AIDS-Patienten oder die MAI-Infektion unter HAART ein eigenständiger prognostisch ungünstiger Faktor ist. Die längere Überlebenszeit in der Gruppe vor HAART ist vermutlich methodisch bedingt, da mangels vergleichbarer Gruppen nur die Überlebenszeiten ab der ersten AIDS-Manifestation untersucht werden konnten und die MAI-Infektion in der Regel nicht die Erstmanifestation ist. Die MAI-Infektion ist somit ohne ausreichende Immunrekonstitution unter HAART ein Hinweis auf ein längeres Überleben.

Im Zuge der Lebensverlängerung nahm die Häufigkeit AIDS-manifestierender Erkrankungen in einem Patientenleben statistisch zu, jedoch sank insgesamt die Inzidenz der opportunistischen Infektionen beziehungsweise der Erstmanifestationen [3, 52, 71, 73, 76, 79, 83, 89, 95, 96, 98, 135].

Interessant waren die Ergebnisse der Auswertung der Patienten, die im Zeitraum 4 (1997 bis 2002 mit der Verfügbarkeit von HAART) trotzdem noch disseminiert an MAI erkrankten.

Bei diesen Patienten handelte es sich bei der disseminierten Erkrankung mit MAI sehr häufig (in 34,6 %) um die Erstmanifestation der AIDS-Erkrankung, d.h. diesen Patienten war ihre Erkrankung bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Sie waren deshalb auch nicht antiretroviral vorbehandelt und der Immundefekt war teilweise schon sehr ausgeprägt. Damit war in diesem Zeitraum die disseminierte MAI-Erkrankung im hier dargestellten Kollektiv sogar häufiger als die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (mit 26,9 %) Erstmanifestation zum Stadium AIDS.

Bei einem weiteren Teil der Patienten lag der Beginn der HAART weniger als 2 Monate zurück und die Immunrekonstitution war noch nicht genügend fortgeschritten. Der Therapieerfolg der HAART trat erst mittel- bis längerfristig ein und die Patienten waren in dieser Anfangszeit noch anfällig für opportunistische Infektionen waren. Ein Patient sprach auf die HAART nicht an.

Außerdem war bei diesen Patienten im Verlauf häufig eben nicht mehr die disseminierte MAI-Erkrankung limitierend bezüglich der Überlebenszeit, sondern sie verstarben an anderen von der disseminierten MAI-Erkrankung unabhängigen Erkrankungen (z.B. an Leberzirrhose).

4.2.1. Therapiestudienvergleich (antimykobakteriell)

Die im folgenden besprochenen und in der Tabelle 26 dargestellten wesentlichen Studien zur MAI-Therapie lassen sich aufgrund ihres jeweiligen Studiendesigns nur bedingt vergleichen:

Autor	Jahr	Land	MAI-Pat. n	CD4-Zahl Ø/µl	Therapieregime (antimykobakteriell)	Erfolg/ Nebenwirkungen
Blazquez [14]	1997	Spanien	54	73	Clarithromycin/EMB vs. Rifa/Clofa/Amika/EMB/INH vs. keine Th.	74% d.Pat. mit Clari besser und ÜLZ höher
Chaisson [24]	1997 (1993-1994)	Multi-center USA	106	10	Clarithromycin/EMB vs. Clari/EMB/Clofazimin	65% BK negativ 54% BK negativ
Dautzenberg [35]	1994	Frankreich	173	20	Clarithromycin	93% Eradikation 8% Abbruch wg. NW
Dunne [42]	2000 (1994-1998)	USA, Brasilien, Chile, Argent., Niederld	246	10	Azithromycin 250/EMB Azithromycin 600/EMB Clarithromyc.1000/ EMB	Azithromycin 250mg schlecht, Azi 600 und Clari gleich
Keiser [80]	1999 (1991-1994)	USA	89	66 38	Clari/EMB vs. Clari/EMB+Ciprofloxacin	281TageÜLZ 489TageÜLZ
Shafran [124]	1996	Kanada	229	10	Rifa/EMB/Clofa/Cipro vs. Rifabutin/EMB/Clari	5,2MonateÜLZ 8,6MonateÜLZ
Shafran [126]	2002	Kanada	52	16	EMB/Makrolide HAART	
Singer [127]	2000	Kanada	187	?	Rifa/EMB/Clofa/Cipro vs. Rifabutin/EMB/Clari	40% klin. besser 55% klin. besser
Ward [142]	1998	MC USA	59	11 15	Azithromycin/EMB vs. Clarithromycin/EMB	37,5% vs. 85,7%
eigene Ergebnisse	2003	Deutschland	271	21	Makrolid/EMB/ 3. vs. ohne Makrolide vs. ohne Therapie	53,3% 13,3% 24,6% 44,3%Thabbruch bei Makroliden

Tabelle 26: Therapiestudienvergleich bezüglich antimykobakterieller Therapieschemata.

Bei Chaisson [24] wurden Patienten mit anderen opportunistischen Infektionen oder bösartigen Erkrankungen, die eine akute Therapie unmöglich machten, ausgeschlossen. Außerdem auch Patienten mit einem Karnofsky-Index (Aktivitätsindex eines Patienten unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren) unter 40 oder mit schwerwiegenden Blutbild- bzw. Laborveränderungen: Hämoglobinabfall, Thrombozytenabfall, Neutrophilenabfall oder Anstieg der Transaminasen. Ein signifikanter Unterschied bezogen auf den bakteriologischen Erfolg konnte nicht festgestellt werden, wobei aber eine positive Tendenz in der 2er Gruppe deutlich wurde: In 65 % der Patienten wurde in der 2er Gruppe die Blutkultur steril und das auch noch in kürzerer Zeit (in 58 Tagen), wohingegen in der 3er Gruppe nur bei 54 % der Patienten die Blutkulturen steril wurden und zwar in einer Zeit von durchschnittlich 63 Tagen. Über 90 % beider Gruppen waren Männer,

das mittlere Alter betrug 37 Jahre, etwa 20 % der Patienten waren i.v. drogenabhängig. Unerwünschte v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen waren häufig, bei 27 % der Patienten in der 2er Gruppe und 24 % der Patienten in der 3er Gruppe. Mittlere Therapiedauer betrug 128 Tage in der 2er Gruppe und 105 Tage in der 3er Gruppe. Die Mortalität in der 2er Gruppe betrug 38 %, in der 3er Gruppe sogar 61 %. Die Studiendauer ging insgesamt über 24 Wochen.

Bei Dautzenberg [35] wurden ebenfalls eine erhebliche Anzahl von Patienten nämlich mit Makrolidallergie, mit Karnofsky-Index unter 30 oder auch mit gleichzeitiger Einnahme von antimykobakteriellen Medikamenten ausgeschlossen.

In die Multicenterstudie, bei der viele Länder beteiligt waren (s.o. Dunne [42]), wurden nur Patienten eingeschlossen, die voraussichtlich länger als 2 Monate überleben würden, die bisher keine antimykobakterielle Therapie erhalten hatten, die keine Erhöhung der Laborparameter Kreatinin oder der Transaminasen aufwiesen und deren Neutrophile über 500/mm³ lagen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Allergie gegenüber Makroliden hatten, die schwanger waren oder stillten oder keine orale Medikation einnehmen konnten.

Von den Patienten hatten 22,4 % eine MAI-Prophylaxe erhalten, noch immerhin 6,5 % sogar eine Prophylaxe mit Makroliden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37 Jahre, 83,7 % waren Männer. Im Therapiearm mit Azithromycin 250 mg waren weniger Patienten mit einer Therapie mit Proteinaseinhibitoren, nämlich nur 9,2 gegenüber 13,6 % (Azithromycin 600 mg) und 18,6% (Clarithromycin 1000 mg). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug in dieser Studie nur 355 Tage im Durchschnitt. Die Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum war für Azithromycin 600 und Clarithromycin 1000 nicht signifikant unterschiedlich, ebenso die Rate der bakteriologischen Eradikation (mit 53 bzw. 60 % für 2 sterile Blutkulturen und 66 bzw. 67 % für eine sterile Blutkultur). Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in 63 bzw. 66 % beobachtet.

Bei der retrospektiven Analyse von Keiser [80] erhielt kein Patient eine antimykobakterielle Prophylaxe mit Makroliden, 5,6 % jedoch eine Prophylaxe mit Rifabutin. Hier wurde als Erfolgskriterium allein die Überlebenszeit gewertet, eine Aussage bezüglich des bakteriologischen Erfolges oder der klinischen Symptombesserung erfolgte nicht. Es erfolgte auch kein Vergleich mit anderen AIDS-Manifestationen und Überlebenstagen. Die Untersuchung erfolgte im Zeitraum vor der HAART-Ära.

In der kanadischen Studie (Shafran [124]) wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits früher eine MAI-Therapie erhalten hatten (ausgenommen eine Prophylaxe mit Rifabutin), die zeitgleich eine Kortikosteroidtherapie erhielten, deren Lebenserwartung weniger als 6 Wochen betrug, deren Kreatinin oder Transaminasen oder Bilirubin deutlich erhöht war, die schwanger waren oder stillten, die Allergien gegen eins der Studienmedikamente aufwiesen und deren Karnofsky-Index (s.o.) unter 20 lag. Ein bakteriologischer Erfolg konnte bei 69 % der Patienten in der 3er Gruppe und nur 29 % der Patienten in der 4er Gruppe festgestellt werden. Auch war die Überlebenszeit signifikant länger in der 3er als in der 4er Gruppe. An häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen trat die Uveitis mit 36,5 % der Patienten in der Gruppe mit hochdosiertem Rifabutin auf, so dass die Dosis im Verlauf reduziert werden musste. Dieses Studiendesign wies keine doppelblinde Randomisierung auf, da ansonsten die Patienten der 3er Gruppe ein zusätzliches Placebopräparat hätten einnehmen müssen. Dadurch könnten die Ergebnisse verändert sein, da viele Patienten nach einer schnelleren Beendigung der Therapie in der 4er Gruppe ersuchten.

Bei Shafran [126] wurde nun bei Patienten mit nachgewiesener MAI-Erkrankung und bereits erfolgter und erfolgreicher antimykobakterieller Therapie mit erfolgreichem Beginn der hochpotenten antiretroviralen Therapie die antimykobakterielle Therapie ausgesetzt. Nach einer durchschnittlichen Dauer der antimykobakteriellen Therapie von 32 Monaten wurde diese bei einer CD4-Zahl von über 230 unterbrochen. Die Nachbeobachtungszeit belief sich auf im Mittel 20 Monate nach dem Unterbrechen der antimykobakteriellen Therapie. Einen Rückfall der MAI-Erkrankung erlitt nur ein Patient (1,9 % von 52 Patienten), der im Verlauf die hochpotente antiretrovirale Therapie unterbrochen hatte.

Bei Singer [127] wurden Patienten mit früherer antimykobakterieller Therapie von der Studie ausgeschlossen, sowie Patienten mit Kortikosteroidtherapie und mit einer Lebenserwartung unter 6 Wochen, außerdem Patienten mit Kreatininerhöhung, Bilirubinerhöhung, Transaminasenerhöhung, Schwangerschaft oder Stillzeit. Bewertet wurde allein die klinische Besserung der Symptome nicht die mykobakterielle Eradikation. Angaben zur CD4-Zahl wurden nicht gemacht.

Bei Ward [142] wurden Patienten mit einer Lebenserwartung unter 16 Wochen ausgeschlossen, von den 59 Patienten waren am Ende nur 37 (62,7 %) auswertbar. 2 Patienten hatten eine antimykobakterielle Prophylaxe erhalten, die jedoch bei Therapiebeginn abgebrochen wurde.

Hauptunterschied dieser in der Tabelle 26 und im Text beschriebenen Studien zu den eigenen Untersuchungsergebnissen im Frankfurter Raum waren die oftmals erheblichen Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Außerdem waren die Nachbeobachtungszeiträume mit 24 Wochen [24] bzw. 355 Tagen [42] oder 20 Monaten [126] kürzer als bei den hier dargestellten eigenen Ergebnissen. Auf den hier dargestellten Punkt der sogenannten Spontanremissionen wurde bei keiner Studie eingegangen, so dass anzunehmen ist, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Eradikationen auch ohne Therapie zustande gekommen wäre.

4.2.2. Prävalenz von MAI-Infektionen in HIV-Therapiestudien unter verschiedenen antiretroviralen Therapieregimen

Zum Vergleich mit unseren Ergebnissen hinsichtlich der Prävalenz von MAI-Infektionen in den unterschiedlichen Zeiträumen unter Einschluss der antiretroviralen Therapie werden große Kohortenstudien, die AIDS-Manifestationen im Verlauf untersuchten, zusammenfassend gegenübergestellt:

Autor	Jahr	Land	AIDS (HIV) Pat. n	CD4-Zahl Ø/µl	MAI-Inzidenz	Zeiträume	Überlebenszeit
Baril [3]	2000	Frankreich	839	45	13,4/100PYF 2,6/100PYF	1/95-6/96 7/96-12/97	
Brodth [16]	1997 (1992-1996)	Deutschland	1003	<200	6,6/100PYF 2,8/100PYF	1993 1996	
Detels [37]	2001	USA	1470		Reduktion der MAI-Inzidenz	1984-1998 4 Zeiträume	
Ives [71]	2001	London	1538	13 17 (<350)	1,58/100PYF 1,29/100PYF	1990-95 1996-98	
Kirk [83]	2000	Europa Multi-center	7331	11 16 106	3,5/100PYF 0,2/100PYF	<9/95 9/95-3/97 >3/97	
Low [87]	1997 (1987-1995)	Schweiz	6052	40 28 18	<49 9,8% 29,8% -99 11,9% 21,6%	1987-89 1990-92 1993-95	7,9 Monate konstant
Mary-Krause [89]	2000	Frankreich	14779 10239	<100	11,6% 4,4%	1992-95 1996-98	
Mc Naghten [93]	1999	USA	19565	55,9% <200	16,8 % erhielten MAI-Primärproph.	1990-92 1993-95	31 Monate 35 Monate
Mocroft [96]	2000	Europa Multi-center	7300	28 125	30,7/100/PYF 2,5/100PYF (Gesamt-ADII)	1994 1998	
Palella [103]	1998	USA	1255	<100	21,9/100PYF 3,7/100PYF (Ges:PCP,MAI, CMV)	1/94-6/97	Mortalität 29,4/100PYF 8,8/100PYF
Rossi [116]	2001	Schweiz	3208	<50 10	8,8/100PYF 5,5/100PYFG 1,4/100PYF	1990-1995 1990-1999 1996-1999	7 Monate >4Jahre
Tumbarello [135]	2001	Italien	3976 (81)	40	3,7/100PYF 0,9/100PYF 2,03/100PYF	1/93-6/96 1/97-6/00 93-00	34%Mortal. 7%Mortal.
eigene Ergebnisse	2003	Deutschland	2673	21	1,1/100PYF 7,6/100PYF 4,2/100PYF 1,6/100PYF	1982-86 1987-91 1992-96 1997-2002	1,5 Monate 17,0 Monate 19,1 Monate 36,0 Monate

Tabelle 27: Therapiestudienvergleich bezüglich antiretroviraler Therapieregime (unterteilt nach Zeiträumen) und Prävalenz von MAI-Infektionen.

Bei Baril [3] wurden Patienten mit AIDS-Erstmanifestation eingeschlossen, bei denen bisher keine MAI-Erkrankung festgestellt worden war. Die Nachbeobachtungszeit betrug hier 18 Monate. Unter HAART wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz der MAI-Erkrankung festgestellt, jedoch zeigte sich in den ersten zwei Monaten nach Beginn der HAART eine noch erhöhte Anfälligkeit für die MAI-Erkrankung oder für andere opportunistische Infektionen.

Im Frankfurter Kollektiv von Brodt [16] wurden 1003 homosexuelle Männer auf die Inzidenz der AIDS-Manifestationen unter unterschiedlichen antiretroviralen Therapieschemata untersucht. Die Inzidenz der meisten AIDS definierenden Erkrankungen war signifikant reduziert unter HAART, jedoch blieb die Zahl der MAI-Erkrankungen weitgehend stabil bis 1995, erst in 1996 fiel eine deutlichere Reduktion auf. Zu den Überlebenszeiten wurde keine Aussage getroffen.

Bei Detels [37] wurde ein großes Kollektiv HIV-positiver Patienten und AIDS-Patienten auf das Auftreten von opportunistischen Infektionen in verschiedenen Zeiträumen untersucht. Unter der hochpotenten antiretroviralen Therapie wurde eine signifikante Reduktion des Auftretens der Pneumozystis carinii Pneumonie festgestellt, für die MAI-Erkrankung wurde auch eine Reduktion des Auftretens deutlich, diese war jedoch nicht signifikant.

Bei Ives [71] wurden die Patienten auf eine Reduktion der AIDS-Manifestationen im Vergleich der Vor- und Nach-HAART-Ära untersucht, retrospektiv wurde die Inzidenz der 12 meisten Manifestationen bestimmt. In dieser Gesamt-AIDS-Patientengruppe waren 91 % Männer, 81 % homosexuelle Männer, das mittlere Alter betrug 34 Jahre, die mittlere CD4-Zahl 252. Die Patienten wurden im Mittel 35,2 Monate nachbeobachtet, in diesem Zeitraum starben allerdings nur 8 %. Über die Überlebenszeiten wurde keine Aussage getroffen.

In der großen europäischen Multicenterstudie (Kirk [83]) wurde ebenfalls ein sehr großes Kollektiv von HIV-infizierten Patienten untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten, die früher schon eine MAI-Erkrankung erlitten hatten. MAI-Erkrankungen waren hier auffällig häufiger in Nordeuropa, Tuberkuloseerkrankungen in Südeuropa. Zu Überlebenszeiten und antimykobakterieller Therapieform wurde keine Aussage bzw. Unterscheidung getroffen.

Bei Low [87] wurden nur die Zeiträume bis 1995 berücksichtigt (noch vor der HAART-Ära). Hier ließ sich in den Zeitraumgruppen kein wesentlicher Unterschied in der Überlebenszeit feststellen, die MAI-Inzidenz war in dem Kollektiv bis dahin deutlich ansteigend bis auf 29,8 % bei AIDS-Patienten mit CD4-Zahl unter 50.

Bei Mary-Krause [89] wurden in einer epidemiologischen Arbeit sehr große Kollektive von HIV-positiven Patienten in beiden Perioden (Vor-HAART und Nach-HAART-Ära) auf das Vorkommen der MAI-Erkrankung untersucht, wobei die überwiegende Anzahl der Patienten eine antimykobakterielle Prophylaxe mit Rifabutin erhielt. Dies war im ersten Zeitraum wohl ein protektiver Faktor, im zweiten Zeitraum jedoch nicht. Auf die antimykobakterielle Therapie wurde kein Bezug genommen. Überlebenszeiten wurden nicht angegeben.

Bei Mc Naghten [93] waren 60% homosexuelle Männer, 17 % i.v. Drogenabhängige, und 9 % heterosexuelle Patienten. Fast 25 % der Patienten erhielten eine antimykobakterielle Prophylaxe. 55,9 % der Patienten hatten eine CD4-Zahl unter 200, eine durchschnittliche Zahl wurde nicht angegeben.

Bei Mocroft [96] wurden in einer großen europäischen Multicenterstudie über 7300 HIV-positive Patienten auf das Auftreten von AIDS-Manifestationen (ADI entspricht „AIDS defining illnesses“)

in verschiedenen Zeiträumen (Vor-HAART und Nach-HAART) untersucht. Dabei wurde eine signifikante Reduktion aller AIDS-Manifestationen in der HAART-Ära festgestellt, im speziellen sank auch die Inzidenz von MAI-Erkrankungen und der CMV-Retinitis, die Inzidenz des Non-Hodgkin-Lymphoms stieg dagegen bedeutend an.

Bei Palella [103] wurde ein großes Patientenkollektiv untersucht, wobei keine genaue Zeitraumeinteilung angegeben wurde und die signifikante Reduktion der Mortalität sowie des Auftretens von opportunistischen Infektionen nicht speziell auf MAI-Erkrankungen abzielte, sondern auch Pneumozystis carinii Pneumonie und CMV-Infektionen in der Inzidenzangabe subsummiert wurden.

Bei Rossi [116] wurden insgesamt fast 70 % der AIDS-Patienten in der Schweiz eingeschlossen. Bezüglich des Infektionsmodus waren 39 % homosexuelle Männer, 38 % i.v. Drogenabhängige, 21 % Patienten mit heterosexuellem Infektionsmodus. 20 Patienten (5 %) wurden ausgeschlossen, da die Diagnose der MAI-Erkrankung am Todestag oder post mortem anhand der Obduktion erfolgte.

Bei Tumbarello [135] wurden von der großen Zahl von 3976 HIV-positiven Patienten nur 81 Patienten mit MAI-Erkrankung untersucht im Vergleich zu 243 randomisierten Kontrollpatienten. Das zweite Halbjahr 1996 wurde nicht statistisch ausgewertet, da ab diesem Zeitpunkt HAART bereits teilweise zur Verfügung stand. Unter den 81 ausgewerteten Patienten waren 69 % Männer, 31 % Frauen, mittleres Alter betrug 36 Jahre. Es wurde sowohl die antiretrovirale Therapie betrachtet als auch die antimykobakterielle: Alle Patienten wurden antimykobakteriell therapiert. Im ersten Zeitraum erhielten die Patienten eine 3er Kombination mit Ethambutol, Clarithromycin, Clofazimin, Rifabutin oder Ciprofloxacin, im zweiten Zeitraum nur Ethambutol und Clarithromycin. Klinische Besserung wurde im ersten Zeitraum in 66 % und im zweiten Zeitraum in 93 % festgestellt. Die Mortalität sank erheblich von 34 auf 7 % im zweiten Zeitraum, was der Effektivität der HAARTherapie zugeschrieben wurde.

Ein wesentlicher Unterschied der Studien gegenüber den Untersuchungen in Frankfurt war die antimykobakterielle Primärprophylaxe, die viele der Patienten der obengenannten Studien [89, 93] im Gegensatz zu den Patienten im Frankfurter Raum erhalten hatten.

Auffällig war, dass die meisten Arbeiten die Zeiträume bis 1998 erfassten, der Zeitraum danach wurde bezüglich der MAI-Erkrankungen nur in zwei großen Studien [116, 135] dargestellt.

Bei allen Studien wurde jedoch deutlich, dass der Effekt der hochpotenten antiretroviralen Therapie auf den Verlauf der HIV-Infektion und auch der AIDS-Erkrankung und im speziellen der disseminierten Erkrankung durch MAI eine hochsignifikante Verbesserung der Überlebenszeit dieser Patienten, der Therapie und der Prognose dieser Erkrankungen verursacht.

Sowohl hinsichtlich der MAI-Therapie als auch hinsichtlich der MAI-Inzidenz hat HAART einen wesentlichen Einfluss, der insgesamt höher als eine Prophylaxe mit Rifabutin oder eine Therapie mit Makroliden einzuschätzen ist.

Sollte der Erfolg von HAART auf die MAI-Inzidenz bestehen bleiben, ist eine Prophylaxe kaum noch indiziert und jede MAI-Therapie muss mit einer hochpotenten antiretroviralen Therapie eingeleitet werden und sollte im Verlauf auch eine antimykobakterielle Therapie begleiten. Beim Abwägen von Medikamenteninteraktionen einer antimykobakteriellen oder einer hochpotenten antiretroviralen Therapie ist immer der hochpotenten antiretroviralen Therapie der Vorrang zu geben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden studienbegleitende und retrospektive Untersuchungen an 6903 HIV-infizierten Patienten bezüglich der Infektion und Erkrankung durch atypische Mykobakterien und insbesondere des Verlaufs der disseminierten Erkrankung durch *Mykobakterium avium* intracellulare (MAI) bei AIDS-Patienten und den Erfolg bzw. die Wirksamkeit der antimykobakteriellen und auch der antiretroviralen Therapie durchgeführt. Diese Studie wurde an der Universitätsklinik Frankfurt am Main in der Zeit von 1982 bis 2002 erstellt.

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen aufgrund dieser Untersuchung treffen:

- 1) Die Gesamtinzidenz der disseminierten MAI-Erkrankung bei HIV-infizierten Patienten war im Frankfurter Raum mit 10,1 % bzw. 4,3/100PYF trotz Verzichts auf eine medikamentöse antimykobakterielle Primärprophylaxe in dieser Region im weltweiten Vergleich eher niedrig.
- 2) Seit 1996 gab es bei HIV-infizierten Patienten kaum noch Neuerkrankungen mit MAI. Die Inzidenz ist deutlich rückläufig.
- 3) Diese Entwicklung korrelierte mit der seit dieser Zeit eingesetzten hochpotenten antiretroviralen Therapie mit Proteinaseinhibitoren und nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (HAART).
- 4) Unter der heute noch empfohlenen Standardtherapie mit Makroliden und Ethambutol stellte sich insgesamt nur bei 53,3 % der über 30 Tage therapierten Patienten eine Keimelimination ein.
- 5) Der Einfluß dieser verbesserten Therapie auf den Verlauf der disseminierten MAI-Erkrankung ist als weitaus größer anzusehen als der Einfluss der antimykobakteriellen Kombinationstherapie mit oder ohne Makrolide und geht mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit der Patienten einher.
- 6) Unter der Kombinationstherapie mit Makroliden erfolgte bei 10 % der Patienten in kurzer Zeit ein Therapieabbruch wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen.
- 7) Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine Primärprophylaxe der MAI-Erkrankung mit antimykobakterieller Therapie generell nur bei einer CD4-Zellzahl unter 50/ μ l gerechtfertigt und eine Sekundärprophylaxe dieser Erkrankung mit antimykobakterieller Therapie wäre bei Ansprechen der hochpotenten antiretroviralen Therapie nicht zu empfehlen.

Ausblick

In den Gebieten der Welt, in denen keine antiretroviralen Therapien (insbesondere keine HAART) zur Verfügung stehen, muss mit weiteren mehr oder weniger sporadischen Fällen der disseminierten MAI-Erkrankung gerechnet werden. In Gebieten mit Behandlungsmöglichkeiten nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen wird diese Erkrankung aus dem klinischen Spektrum von AIDS eher herausfallen.

Dauert der Effekt der hochpotenten antiretroviralen Therapie (HAART) weiter an, so werden disseminierte MAI-Erkrankungen zu einer historischen Episode der AIDS-Infektion werden. Sie werden zu einer Rarität und damit allerdings im klinischen Alltag auch eher übersehen!

Zukünftige Untersuchungen werden aufzeigen, ob der klinisch zu beobachtende und statistisch auffällige Rückgang der disseminierten MAI-Erkrankungen nur ein vorübergehendes Phänomen bedingt durch die Immunrekonstitution durch HAART ist oder ob dauerhaft Mykobakterien bei HIV-infizierten Patienten verhindert werden können.

Summary

This study presents ongoing and retrospective examinations of 6903 HIV-infected patients concerning infection and disease with atypical mycobacteria especially the course of the disseminated disease with mycobacterium avium intracellulare (MAI) among AIDS patients and the success and efficiency of the antimycobacterial and the antiretroviral therapy. The study took place in the University Hospital Frankfurt/Main, Germany, between 1982 and 2002.

According to the study, the following summarizing conclusions can be drawn:

- 1) The total incidence of disseminated MAI-disease among HIV-infected patients in the area of Frankfurt is 10.1 % or 4.3 PYF, even without antimycobacterial primary prophylaxis in this region, was relatively low in comparison to worldwide figures.
- 2) Since 1996 the actual incidence of disseminated MAI-disease among HIV-infected patients declined rapidly.
- 3) This development correlated to the introduction of highly-active antiretroviral therapy (HAART) with protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.
- 4) The impact of the highly active antiretroviral therapy on the course of the disseminated MAI-disease is exceedingly higher than the impact of the antimycobacterial therapy with or without combinations of macrolide-antibiotics. The survival time of patients increased significantly when treated with HAART.
- 5) Gastrointestinal intolerances were the cause for discontinuing the therapy early for 10% of macrolide-treated patients.
- 6) The conventional antimycobacterial therapy (also today treated with) with combination of macrolids and ethambutol showed a low efficiency with elimination rates in 53,3 % in cases treated longer than 30 days.
- 7) According to these results there is an indication for primary prophylaxis with antimycobacterial therapy of disseminated MAI-disease only for patients with CD4-cells lower than 50/ μ l and a secondary prophylaxis with antimycobacterial therapy against this disease seems not recommendable, if the patient responds to the highly active antiretroviral therapy.

Future perspective

In areas of the world where no antiretroviral therapy (especially no HAART) is available, there are further more or less sporadic cases of MAI-infection and disseminated MAI-disease to be expected. In those areas of the world, where antiretroviral therapy (especially HAART) is available, disseminated MAI-disease should disappear.

Should the positive effects of HAART continue, the disseminated MAI-disease will become a historical episode of AIDS, a rarity in the daily clinical world, and will therefore be rather easily overlooked.

Future investigations will show, whether the clinically and statistically observable decline of disseminated MAI-disease caused by the immune restoration through HAART is only a transitory phenomenon or a persisting success of this therapy.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aberg J, Yajko D M, Jacobson M A: Eradication of disseminated *Mycobacterium avium* complex in four patients after twelve months anti-mycobacterial therapy and response to highly active antiretroviral therapy. In Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Chicago, 1998, Abstract 729.
2. Armstrong W S, Katz J T, and Kazanjian P H: Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 28 (2):341-345, 1999.
3. Baril L, Jouan M, Agher R, Cambau E, Caumes E, Bricaire F, and Katlama C. Impact of highly active antiretroviral therapy on onset of *Mycobacterium avium* complex infection and cytomegalovirus disease in patients with AIDS. *AIDS* 2000.Nov.10.;14.(16.):2593.-6.
4. Bartmann K.: In Bartmann K. (Ed.): *Antituberculosis drugs*. Chapter 4. Springer, Berlin – Heidelberg 1988, pp. 259-306.
5. Bayoumi A M and Redelmeier D A. Preventing *Mycobacterium avium* complex in patients who are using protease inhibitors: a cost-effectiveness analysis. *AIDS* 12 (12):1503- 1512, 1998.
6. Becker N, Watson L: A method of non-parametric back-projection and its application to AIDS data. *Statistics in Medicine* 10 (1991), 1527-1542.
7. Benito N, Nunez A, de Gorgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas M C, and Guerrero, Fernandez M L. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 157 (14):1577-1580, 1997.
8. Benson C A, Ellner J J: *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. *Clin Infect Dis* 17:7, 1993.
9. Benson C A: Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis* 18:S-218,1994.
10. Benson C A: Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10 (8):913-916, 1994.
11. Benson C A: Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 18 (Suppl): S237, 1994.
12. Benson C A: Critical drug interactions with agents used for prophylaxis and treatment of *Mycobacterium avium* complex infections. *Am J Med* 102 5 32, 1997.
13. Bermudez L E, Wagner D, and Sosnowska D. Mechanisms of *Mycobacterium avium* pathogenesis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz.)* 2000.;48.(6.):521.-7.

14. Blazquez R, Ruiz-Serrano M J, Munoz P, Miralles P, Perez-Tascon M, and Bouza E. [Mycobacterium avium complex infection: a growing problem in our country]. *Rev Clin Esp* 197 (3):158-162, 1997.
15. Brodt H R, Enzensberger R, Kamps B S, Keul H G, and Helm E B. Impact of disseminated Mycobacterium avium-complex infection on survival of HIV-infected patients. *Eur J Med Res.* 2 (3):106-110, 1997.
16. Brodt H R, Kamps B S, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm E B: Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-1738.
17. Buhler V B, Pollack A: Human Infection with atypical acid-fast organisms: Report of two cases with pathologic findings. *Am. J. Path.* 29:363, 1953.
18. Cato A, Cavanaugh J H, Shi H, et al: Assessment of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. In: Abstracts of the XI th International Conference on AIDS, Vancouver, 1996, Abstract No. Mo.B. 1199, p 89.
19. Centers for Disease Control (CDC): Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Leads from the MMWR. *JAMA*, Sept 4, 1987 – Vol 258, No. 9.
20. Centers for disease control (CDC): 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(RR-17): 1-19.
21. Centers for Disease Control and Prevention: US HIV and AIDS cases reported through December 1997. *HIV/AIDS Surveill Rep* 9(No.2):1, 1997.
22. Centers for Disease Control and Prevention: 1997 USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46 (RR – 12): 1, 1997.
23. Chaisson R E, Benson C A, Dube M P, Heifets L B, Korvick J A, Elkin S, Smith T, Craft J C, and Sattler F R. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med* 121 (12):905-911, 1994.
24. Chaisson R E, Keiser P, Pierce M, et al: Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic Mycobacterium avium complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 11:311, 1997.
25. Chin D P, Reingold A L, Horsburgh C R, et al: Predicting Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with the human immunodeficiency virus: A prospectively validated model. *Clin Infect Dis* 19: 668, 1994.

26. Chiu J, Nussbaum J, Bozette S, et al.: Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin and ciprofloxacin. *Ann Intern. Med.* 113, 358-361 (1990).
27. Cinti S K, Kaul D R, Sax P E, Crane L R, and Kazanjian P H. Recurrence of *Mycobacterium avium* infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy and antimycobacterial agents. *Clin Infect Dis* 2000.Mar.; 30.(3.):511.-4.
28. Cohen R J, Samoszuk M K, Busch D, Lagios M: Occult infections with *M. intracellulare* in bone-marrow biopsy specimens from patients with AIDS (Letter), *The New England Journal of Medicine* 1983, Vol 308, No. 24.
29. Cohn D L, Fisher E, Franchino B, et al: Comparison of two doses of clarithromycin in a randomized trial of four 3-drug regimens for treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS: excess mortality associated with high dose clarithromycin. In: Abstracts of the XIth International Conference on AIDS, Vancouver 1996, Abstract No.LB.B.6025, p 27.
30. Cohn D L, Fisher E, Franchino B, et al: A prospective, randomized trial of four 3-drug regimens for treatment of disseminated MAC disease in AIDS: Excess mortality associated with high-dose clarithromycin. In Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1997, Abstract 659.
31. Cohn D L. Prevention strategies for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection. A review of recent studies in patients with AIDS. *Drugs* 54 Suppl 2:8-15; discussion 28-9.:8-15, 1997.
32. Cooper D A. Immunological effects of antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 3 Suppl 4:19-23.:19-23, 1998.
33. Damsker B, Bottone E J: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis. *The Journal of Infectious Diseases* January 1985, Vol 151, No. 1.
34. Dautzenberg B and Mercat A. [Atypical mycobacterial infections]. *Presse Med* 23 (32):1483-1488, 1994.
35. Dautzenberg B, Saint-Marc T, Durant J, Reynes J, Meyohas M C, Legrand M F, Truffot C, and Chauvin J P. [Treatment with clarithromycin of 173 HIV+ patients with disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* infection]. *Rev Mal Respir* 11 (3):271- 276, 1994.
36. Dautzenberg B. Rationale for the prevention of disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Drugs* 54 Suppl 2:1-7; discussion 28-9.:1-7, 1997.
37. Detels R, Tarwater P, Phair J P, Margolick J, Riddler S A, and Munoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001.Feb.16.; 15.(3.):347.-55.

38. Dietz K, Seydel J, Schwartländer B: Back-projection of German AIDS data using information on data of tests. *Statistics in Medicine* 13 (1994), 1991-2008.
39. Doco-Lecompte T, Brel F, May T, and Perronne C. [Current status in the prevention of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with HIV infection]. *Ann Med Interne (Paris)* 148 (2):167-171, 1997.
40. Dube M P, Sattler F, Torriani F, et al: A randomized study of clarithromycin plus clofazimine, with or without ethambutol, for treatment and prevention of relapse of disseminated MAC (DMAC) in AIDS. In Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1995, Abstract I – 201.
41. Dube M P, Sattler F, Torriani F, et al: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. *J Infect Dis* 176:1225, 1997.
42. Dunne M, Fessel J, Kumar P, Dickenson G, Keiser P, Boulos M, Mogyros M, White Jr A C, Cahn P, O'Connor M, Lewi D, Green S, Tilles J, Hicks C, Bissett J, Schneider M M, and Benner R. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000.Nov.; 31(5):1245-52.
43. Eaton T, Falkinham J O III, von Reyn C F: Recovery of *Mycobacterium avium* from cigarettes. *J Clin Microbiol* 33: 2757, 1995.
44. Elliot J L, Hopes W L, Platt M S, Thomas J G, Patel I P, Gansar A: The acquired immunodeficiency syndrome and *Mycobacterium avium*-intracellulare bacteremia in a patient with hemophilia. *Annals of Internal Medicine* 1983, 98:290 – 293.
45. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM: *Mycobacterium avium* infection and AIDS: Therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis* 163:1326, 1991.
46. El-Sadr W M, Burman W J, Grant L B, Matts J P, Hafner R, Crane L, Zeh D, Gallagher B, Mannheimer S B, Martinez A, and Gordin F. Discontinuation of prophylaxis for mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med* 2000.Apr.13.; 342.(15.):1085.-92.
47. European Centre for the epidemiological Monitoring of AIDS: HIV/AIDS Surveillance in Europe: Quarterly Report No.55 Saint-Maurice, France, European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, 1997, p 1.
48. Fainstein V, Bolivar R, Mavligit G: Disseminated infection due to *Mycobacterium avium*-intracellulare in a homosexual man with kaposi's sarcoma. *The Journal of Infectious Diseases* April 1982, Vol. 145, No. 4.

49. Fatkenheuer G, Salzberger B, and Diehl V. [Disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex (MAC) in HIV infection]. *Med Klin.* 93 (6):360-364, 1998.
50. Feldman W H, Davies R, Moses H E and Andberg W: An unusual mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration. *Am Rev Tuberc* 48: 82, 1943.
51. Flegg J, Laing R B, Lee C, Harris G, Watt B, Leen C L, and Brettle R P. Disseminated disease due to *Mycobacterium avium* complex in AIDS. *QJM* 88 (9):617-626, 1995.
52. Furrer H and Study tS Cohort. Management of Opportunistic Infection Prophylaxis in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep.*2002.Apr.;4.(2.):161.-174.
53. Gangadharam P R J, Candler E R: Activity of some antileprosy compounds against *Mycobacterium intracellulare* in vitro. *American Review of Respiratory Disease* 1977, Vol 115: 705 – 708.
54. Gillin J S, Urmacher C, West R, Shike M: Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking whipple's disease. *Gastroenterology* 1983, 85:1187 – 1189.
55. Greene J B, Sidhu G H, Lewin S, Levine J F, Masur H, Simberkoff M S, Nicholas P, Good R C, Zolla-Pazner S B, Pollock A A, Tapper M L, Holzman R S: *Mycobacterium avium*-intracellulare: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Annals of Internal Medicine* 1982, 97: 539 – 546.
56. Griffith D E. Risk-benefit assessment of therapies for *Mycobacterium avium* complex infections. *Drug Saf.* 21 (2):137-152, 1999.
57. Hardy W D : Prophylaxis of AIDS-related opportunistic infections (Ois). Current status and future strategies. In: *AIDS Clinical Review*, Eds P. Volberding and M.A. Jacobson, Marcel Dekker Inc, USA, 1991.
58. Havlik J A Jr, Horsburgh C R Jr, Metchock B, Williams P P, Fann S A, and Thompson S E. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 165 (3):577-580, 1992.
59. Havlir D V, Ellner J J: *Mycobacterium avium* complex. In Mandell G, Bennett J E, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 4. New York, Churchill Livingstone, 1994, p 2250.
60. Havlir D V, Dube M P, Sattler F R, Forthal D N, Kemper C A, et al.: Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly Azithromycin, daily Rifabutin, or both. *N Engl J Med* 335: 392 – 398, 1996.
61. Hawkins C C, Gold J W M, Whimbey E, Kiehn T E, Brannon P, Cammarata R, Brown A E, Armstrong D: *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1986, 105: 184 – 188.

62. Holtzer C, Jacobson M, Hadley W K, et al: Decline in specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital. In Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1998, Abstract 183.
63. Horowitz H W, Telzak E E, Sepkowitz K A, and Wormser G P. Human immunodeficiency virus infection, Part II. *Dis Mon.* 44 (12):677-716, 1998.
64. Horsburgh C R, Mason U G, Farhi D C, Iseman M D: Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Medicine* 1985, Vol 64, No. 1:36 – 48.
65. Horsburgh C R, Selik M R: The epidemiology of disseminated nontuberculosis mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 139:4, 1989.
66. Horsburgh C R: *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 324, 1332-1338 (1991).
67. Horsburgh C R, Havlik J A, Ellis D A, et al: Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with and without antimycobacterial chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 144: 557, 1991.
68. Hoy J F, Marriott D, and Gottlieb T. Managing HIV. Part 5: Treating secondary outcomes. 5.15 HIV and non-tuberculous mycobacterial infection. *Med J Aust.* 164 (9):543-545, 1996.
69. Inderlied C B, Kemper C A, Bermudez L E M: The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 6:266, 1993.
70. Iseman M D, Corpe R F, O'Brien R J, et al: Disease due to *Mycobacterium avium intracellulare*. *Chest* 87: 139S, 1985.
71. Ives N J, Gazzard B G, and Easterbrook P J. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001.Feb.; 42.(2.):134.-9.
72. Jablonowski H, Fatkenheuer G, Youle M, Newell T, Lines S, and Craft J C. Ancillary benefits of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex prophylaxis with clarithromycin in HIV-infected patients. *Drugs* 54 Suppl 2:16-22; discussion 28-9.:16-22, 1997.
73. Jacobson M A and French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 12 Suppl A:S157-63.:S157-S163, 1998.
74. Jäger J C, Ruitenberg E J: EC Concerted Action Multinational Scenario Analysis Concerning Epidemiological Social and Economic Impact of HIV/AIDS on Society. Final report, 1997.
75. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Geneva, World Health Organization, 1997.

76. Jones J L, Hanson D L, Dworkin M S, Alderton D L, Fleming P L, Kaplan J E, and Ward J. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC. Surveill Summ* 48 (2):1-22, 1999.
77. Jouan M, Cambau E, Baril L, et al: Decreased incidence of disseminated MAC infection in 689 AIDS patients receiving antiretroviral treatment with protease inhibitors. In Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy, Toronto, 1997, Abstract I-30.
78. Julander I. Clinical manifestations and treatment of mycobacterium avium intracellulare complex infection in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis Suppl.* 98:19-20.:19-20, 1995.
79. Kaplan J E, Hanson D, Dworkin M S, Frederick T, Bertolli J, Lindegren M L, Holmberg S, and Jones J L. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000.Apr.; 30.Suppl.1:S5.-14.
80. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Rademacher S, Smith J W: A retrospective study of the addition of ciprofloxacin to clarithromycin and ethambutol in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection. *Int J of STD and AIDS* 1999; 10: 791-794.
81. Kemper C A, Havlir D, Bartok A E, et al: Transient bacteremia due to Mycobacterium avium complex in patients with AIDS. *J Infect Dis* 170: 488, 1994.
82. Kiehn T E, Edwards F F, Brannon P, Tsang A Y, Maio M, Gold J W M, Whimbey E, Wong B, McClatchy J K, Armstrong D: Infections caused by Mycobacterium avium complex in immunocomprised patients: Diagnosis by blood culture and fecal examination; antimicrobial susceptibility tests, and morphological and seroagglutination characteristics. *Journal of Clinical Microbiology* 1985, Vol 21, No. 2: 168 – 173.
83. Kirk O , Gatell J M, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle R P, Barton S E, Sudre P, and Phillips A N. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000.Sep.;162.(3.Pt.1):865.-72.
84. Kuper J I and D'Aprile M. Drug-Drug interactions of clinical significance in the treatment of patients with Mycobacterium avium complex disease. *Clin. Pharmacokinet* 2000. Sep.; 39.(3.):203.-14.
85. Legrand E, Sola C, and Rastogi N. [Mycobacterium avium-intracellulare complex: phenotypic and genotypic markers and the molecular basis for interspecies transmission]. *Bull Soc Pathol.Exot.*2000.Jul.; 93.(3.):182.-92.
86. Lippe W, Drennan D, Bianchini J, Schoenfelder J, Wynne B: Rifabutin therapy for Mycobacterium avium complex (MAC) disease in AIDS patients. VII International Conference on AIDS, Florence, 1991.

87. Low N, Pfluger D, and Egger M. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in the Swiss HIV Cohort Study: increasing incidence, unchanged prognosis. *AIDS* 11 (9):1165-1171, 1997.
88. Macher A M, Kovacs J A, Gill V, Roberts G D, Ames J, Park C H, Straus S, Lane C H, Parrillo J E, Fauci A S, Masur H: Bacteremia due to *Mycobacterium avium*-intracellulare in the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1983, 99 : 782 – 785.
89. Mary-Krause M, Rabaud C, Jouan M, Obadia M, de la Blanchardiere A, Raffi F, and May T. [Mycobacterium avium complex disease in HIV seropositive patients: incidence and risk factors before and after the introduction of highly active antiretroviral treatments. *Clinical Epidemiology Group of the Information and Care Center for Human Immunodeficiency*]. *Pathol Biol (Paris)*. 2000.Jun.; 48.(5.):495.-504.
90. May T, Brel F, Beuscart C, et al: Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. *Clin Infect Dis* 25:621, 1997.
91. McDonell K B, Glassroth J: *Mycobacterium avium* complex and other non-tuberculous mycobacteria in patient with HIV infection. *Sem Respir infect* 4:123-132, 1989.
92. McFarland W, Mvere D, Shandera W, Reingold A: Epidemiology and prevention of transfusion-associated human immunodeficiency virus transmission in sub-Saharan Africa. *Vox Sang* 72:85, 1997.
93. McNaghten A D, Hanson D L, Jones J L, Dworkin M S, and Ward J W. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. AIDS* 13 (13):1687-1695, 1999.
94. Mizutani S. [Nontuberculous mycobacteriosis; the present status and in the future Infection with human immunodeficiency virus (HIV) and nontuberculous mycobacteriosis]. *Kekkaku* 73 (2):87-92, 1998.
95. Mocroft A, Sabin C A, Youle M, Madge S, Tyrer M, Devereux H, Deayton J, Dykhoff A, Lipman M C, Phillips A N, and Johnson M A. Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *J Acquir.Immune Defic Syndr* 21 (5):401-407, 1999.
96. Mocroft A, Katlama C, Johnson A M, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Phillips A N, Kirk O, and Lundgren J D. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000.Jul.22.; 356.(9226.):291.-6.
97. Monforte A A, Vago L, Gori A, et al: Atypical mycobacterial disease findings at autopsy in a cohort of 350 AIDS patients in Milan, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15:453-458.
98. Nevot F S and Bartralot S J. [Prevention and treatment of opportunistic infections]. *Allergol Immunopathol (Madr.)* 26 (3):144-150, 1998.

99. Nightingale S D, Byrd L T, Southern P M, et al: Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 165: 1082, 1992.
100. Nightingale S D, Cameron D W, Gordin F M, et al: Two controlled trials of Rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 329: 828, 1993.
101. Nightingale S D. Prophylaxis against *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infections in human immunodeficiency virus-infected patients. *Infection* 25 (1):67-70, 1997.
102. Owen R L, Roth R I, Hilaire R J, Keren D F: Pseudo whipple's disease – intestinal infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Gastroenterology* 1983, 84 : 1267.
103. Palella F J Jr, Delaney K M, Moorman A C, Loveless M O, Fuhrer J, Satten G A, Aschman D J, and Holmberg S D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338 (13):853-860, 1998.
104. Payen M C, De Wit S, and Clumeck N. [Manifestations, diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial infections in patients with HIV infection]. *Rev Mal Respir* 14 Suppl 5: S142-S151, 1997.
105. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, et al.: A randomized trial of Clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 335: 384–391, 1996.
106. Pedersen C, Nielson J O: *Mycobacterium avium* complex and the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1987, Vol 106, No. 1 :165 – 166.
107. Petrini B, Svahn A, Julander I, Källenius G, Östlund L: Prevalence of *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS patients (letter). *Scand J Infect Dis* 1991, 23:511-512.
108. Piscitelli S C, Flexner C, Minor J R, et al: Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 23: 685, 1996.
109. Polis M A, Tuazon C U: Clues to the early diagnosis of *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.* May 1985, Vol 109 : 465 – 466.
110. Polis M A, Piscitelli S C, Vogel S, Witebsky F G, Conville P S, Petty B, Kovacs J A, Davey R T Jr, Walker R E, Falloon J, Metcalf J A, Craft C, Lane H C, and Masur H. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 41 (8):1709-1714, 1997.

111. Poon M, Landay A, Prasthofer E F, Stagno S: Acquired immunodeficiency syndrome with pneumocystis carinii pneumonia and Mycobacterium avium-intracellulare infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. *Annals of Internal Medicine* 1983, 98:287–290.
112. Powderly W G. Prophylaxis for opportunistic infections in an era of effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000. Aug.; 31.(2):597.-601.
113. Reddy V M. Mechanism of Mycobacterium avium complex pathogenesis. *Front Biosci* 3: d525-d531, 1998.
114. Reichert C M, O'Leary T J, Levens D L, Simrell C R, Macher A M: Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Pathol.* September 1983, Vol 112 : 357 – 382.
115. Rimland D, Huycke M, Kauffman C: Randomized, open label trial of azithromycin plus ethambutol versus clarithromycin plus ethambutol therapy of MAC bacteremia in AIDS. In *Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, 1996, Abstract 241.*
116. Rossi M, Flepp M, Telenti A, Schiffer V, Egloff N, Bucher H, Vernazza P, Bernasconi E, Weber R, Rickenbach M, Furrer H and the Swiss HIV Cohort Study 2: Disseminated M.avium Complex infection in the Swiss HIV Cohort Study: Declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. *Swiss Med Wkly* 2001;131:471-478.
117. Ruf B, Schurmann D, Mauch H, Jautzke G, Fehrenbach F J, and Pohle H D. Effectiveness of the macrolide clarithromycin in the treatment of Mycobacterium avium complex infection in HIV-infected patients. *Infection* 20 (5):267-272, 1992.
118. Saito H, Tomioka H, Sato H, et al: Identification of various serovar of Mycobacterium avium complex by using DNA probes specific for Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare. *J Clin Microbiol* 28:1694, 1990.
119. Sangari F J, Parker A, and Bermudez L E. Mycobacterium avium interaction with macrophages and intestinal epithelial cells. *Front Biosci* 4:D582-D588, 1999.
120. Schneider M M, Reiss P, Borleffs J C, Rozenberg-Arska M, and Hoepelman I M. Mycobacterium avium infection in HIV-infected patients: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 141 (2):80-83, 1997.
121. Schneidermann D J, Arenson D M, Cello J P: Hepatic disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1986, Vol 90, No. 5: 1620.
122. Sesin G P, Manzi S F, and Pacheco R. New trends in the drug therapy of localized and disseminated Mycobacterium avium complex infection. *Am J Health Syst Pharm* 53 (21):2585-2590, 1996.
123. Sesline D H. Mycobacterium avium enteritis in nonhuman primates. In: Montalli R J, ed. *Mycobacterial infections of zoo animals.* Washington, DC: Smithsonian Institute Press, 1978.

124. Shafran S D, Singer J, Zarowny D P, Phillips P, Salit I, Walmsley S L, Fong I W, Gill M J, Rachlis A R, Lalonde R G, Fanning M M, and Tsoukas C M. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med* 335 (6):377-383, 1996.
125. Shafran S D. Prevention and treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Int J Infect Dis* 3 (1):39-47, 1998.
126. Shafran S D, Mashinter L D, Phillips P, Lalonde R G, Gill M J, Walmsley S L, Toma E, Conway B, Fong I W, Rachlis A R, Williams K E, Garber G E, Schlech W F, Smail F, and Pradier C. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002.Nov.5.; 137.(9.):734-7.
127. Singer J, Thorne A, Khorasheh S, Raboud J M, Wu A W, Salit I, Tsoukas C M, Lemieux C, and Shafran S D. Symptomatic and health status outcomes in the Canadian randomized MAC treatment trial (CTN010). Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *Int J STD AIDS* 2000.Apr.; 11.(4.):212-9.
128. Small C B, Klein R S, Friedland G H, Moll B, Emeson E E, Spigland I: Community-acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in heterosexual drug abusers and homosexual men. *The American Journal of Medicine* March 1983, Vol 74: 433 – 441.
129. Sohn C C, Schroff R W, Kliever K E, Lebel D M, Fliegiel S: Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in homosexual men with acquired immunodeficiency: A histologic and immunologic study of two cases. *Am. Journal of Clinical Pathology* 1983, Vol 79, No. 2: 247 – 252.
130. Squier C, Yu V L, and Stout J E. Waterborne Nosocomial Infections. *Curr Infect Dis Rep.*2000.Dec.; 2.(6.):490-496.
131. Strom R L, Gruninger R P: AIDS with *Mycobacterium avium*-intracellulare lesions resembling those of whipple's disease. *The New England Journal of Medicine* 1983, Vol 309, No. 21: 1323 – 1324.
132. Sun E, Heath-Chiozzi M, Cameron D W, et al: Concurrent ritonavir and rifabutin increases the risk of rifabutin-associated adverse effects. In: Abstracts of the XI th International Conference on AIDS, Vancouver, 1996, Abstract No. Mo.B. 171, p 18.
133. Thoen C O, Karlson A G: Tuberculosis. In: Dunne H W, Leman A D, eds. *Diseases of swine*, 4th ed. Ames, Ia: Iowa State University Press, 1975.
134. Thomson C, Zietz C, Zoller W G, Gokel J M, Hehlmann R, Goebel F D: Mykobakterielle Infektion bei Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom AIDS-Forschung (AIFO) April 1988, Heft 4: 197 – 201.

135. Tumbarello M, Tacconelli E, de Donati K G, Bertagnolio S, Longo B, Ardito F, Fadda G, and Cauda R. Changes in incidence and risk factors of *Mycobacterium avium* complex infections in patients with AIDS in the era of new antiretroviral therapies. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2001 Jul; 20.(7):498-501.
136. Von Reyn C F, Maslow J N, Barber T W, et al: Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 343: 1137, 1994.
137. Von Reyn C F, Arbeit R D, Tosteson A N, Ristola M A, Barber T W, Waddell R, Sox C H, Brindle R J, Gilks C F, Ranki A, Bartholomew C, Edwards J, Falkinham J O, and O'Connor G T. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. International MAC Study Group. *AIDS* 10 (9):1025-1032, 1996.
138. Von Reyn C F, Arbeit R D, Horsburgh C R, Ristola M A, Waddell R D, Tvaroha S M, Samore M, Hirschhorn L R, Lumio J, Lein A D, Grove M R, and Tosteson A N. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *J Infect* 2002 Apr; 44.(3.):166-44 (3):166-170.
139. Wallace J M, Hannah J B: *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinico-pathological study. *Chest* 93:926-932, 1988.
140. Wallace R J Jr, Brown B A, Griffith D E, et al: Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1335, 1994.
141. Wallace R J Jr, Brown B A, Griffith D E, et al: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1766, 1996.
142. Ward T T, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans T G, and Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 27 (5):1278-1285, 1998.
143. Wong B, Edwards F F, Kiehn T E, Whimbey E, Donnelly H, Bernard E M, Gold J W M, Armstrong D: Continuous high-grade *Mycobacterium avium*-intracellulare bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *American Journal of Medicine* 1985, Vol 78: 35 – 40.
144. Yajko D M, Nastos P S, Hadley K W: Therapeutic implications of inhibition versus killing of *Mycobacterium avium* complex by antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, 117 – 120.
145. Yajko D M, Chin D P, Gonzalez P C, Nastos P S, Hopewell P C, Reingold A L, Horsburgh C R Jr, Yakus M A, Ostroff S M, and Hadley W K. *Mycobacterium avium* complex in water, food, and soil samples collected from the environment of HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 9 (2):176-182, 1995.

146. Zakowski P, Fligel S, Berlin O G W, Johnson B L: Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *Jama* Dec. 1982, Vol 248, No. 22: 2980 – 2982.

CHRISTIANE KELLER, GEB. BINGEMER
AUF DER BEINE 19
64823 GROß-UMSTADT
TEL/FAX: 06078 / 73603
EMAIL: KELLER-CHRISTIANE@WEB.DE
GEBURTSDATUM/-ORT: 20.02.1968 IN FRANKFURT AM MAIN
STAATSANGEHÖRIGKEIT: DEUTSCH
FAMILIENSTAND: VERHEIRATET

7. LEBENS LAUF

- 1978 - 1987 Heinrich von Gagern-Gymnasium in Frankfurt am Main
Erlangen der Hochschulreife mit der Note 1,0 am 21.05.1987
- 1987 - 1994 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt
- 10 / 1990 regelmäßige Tätigkeit auf der internistischen Intensivstation
- 10 / 1994 der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
- 05 / 1993 Praktisches Jahr im Stadtkrankenhaus Hanau,
- 05 / 1994 Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt, Wahlfach : Neurologie
- 17.11.1994 Ärztin im Praktikum in der Klinik Nordrhein / Abt. Rhein-Ruhr
- 16.05.1996 (Internistische Klinik für Herz- und Kreislaufkrankheiten) in Bad Nauheim,
Chefarzt: Dr. R. Neuhaus
- 17.05.1996 Assistenzärztin in der Klinik Nordrhein
- 14.08.1996 Chefarzt: Prof. Dr. G. Kober
- 15.08.1996 Assistenzärztin in der Klinik Lindenhof in Bad Nauheim (Herz- und
- 31.12.1996 Kreislaufkrankheiten / Orthopädie)
Chefarzte: Dr. Hain / Dr. Wolpert
- 01.01.1997 Assistenzärztin in der Wirbelsäulenklinik in Bad Homburg
-31.07.2000 Chefarzt Dr.Ferdinand
- 01.08.2000 Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis Dr. Dörfel / Dr. Straschil / Dr. Diehl
-28.02.2002 in Groß-Bieberau
- 01.03.2002 Assistenzärztin im Elisabethen-Stift in Darmstadt (Allgemeinchirurgie)
-31.08.2002 Chefarzt Dr. Griesenbeck

27.09.2002 **Facharztprüfung Allgemeinmedizin**

seit 17.02.2003 **Praxisvertreterin in der Allgemeinarztpraxis Dres. Büchler in Höchst im**
bis dato **Odenwald**

01.08.2003 **Anerkennung der Zusatzbezeichnung Sportmedizin**

3.11.03

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ullh'.

8. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Mykobakterium avium intracellulare-Erkrankungen unter antiretroviraler Therapie

im Zentrum der Inneren Medizin (Schwerpunkt Infektiologie) der Universitätsklinik Frankfurt am Main

unter der Betreuung und Anleitung von

Herrn PD Dr. med. H.-R. Brodt

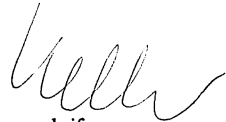
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen Hilfen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt, 3.11.03

Ort und Datum



Unterschrift